

Lezione di Gastroenterologia del 1/10/2013 (1)

GASTROENTEROLOGIA

PROFESSOR BENINI 1/10/2013

L'ESOFAGO

L'esofago è un organo dalla sola funzione motoria. Veicola il cibo dalla bocca allo stomaco oppure, come può accadere ad ognuno di noi senza che ce ne accorgiamo, l'esofago serve a respingere verso il basso il cibo risalito, come nel caso del reflusso.

I sintomi che riscontreremo quando l'esofago non funziona correttamente sono divisibili in due gruppi:

- i sintomi legati all'anomala progressione dei boli e quindi **DISFAGIA DI SENSO DI BOLO**;
- i sintomi legati ad un anomalo refluire verso l'alto del contenuto gastrico, i sintomi da **ANOMALO RITORNO** quali il bruciore, il rigurgito (ritorno in bocca del cibo appena mangiato), la ruminazione e il vomito.

È importante sottolineare come la **DISFAGIA** (sensazione di non riuscire a deglutire) sia un sintomo abbastanza comune ma, allo stesso tempo, può essere segno di una grave condizione, per questo è importante non trascurarlo. Meno drammatico è invece il **BOLO**, la sensazione di aver qualcosa che si è fermato nella parte alta dell'esofago, come un osso messo di traverso, anche se il paziente non ha alcuna difficoltà nel mangiare. È difficile inoltre distinguere il ruolo giocato da una possibile componente psicologica. Un esempio è la condizione di stress da esami che può causare alterazione della sensazione della salivazione anche in mancanza di un reale problema.

La **DISFAGIA** è molto comune, presente nel 12% dei pazienti ricoverati.

Ne distinguiamo due tipi:

- la **DISFAGIA ALTA** in cui il paziente fa fatica a far partire la deglutizione;
- la **DISFAGIA BASSA** o **ESOFAGEA**.

Usualmente se si chiede al paziente se ci sono anche altri sintomi correlati si riesce a capire quale delle due sia in gioco.

È presente inoltre la **DISFAGIA ORL** o **NEUROLOGICA** propria di quei pazienti che non riescono a far partire la deglutizione.

L'analisi si svolge tramite somministrazione di un cucchiaino di bario. Si registra allora l'atto della deglutizione che risulta inefficace e, se presente è correlata ad eccessi di tosse poiché quello che è stato deglutito si è fermato o ha sbagliato via. È molto comune in pazienti neurologici, è tipico del Parkinson e l'esame d'elezione è appunto l'esofagogramma con l'utilizzo del bario.

In riferimento all'immagine: paziente in posizione laterale ripreso nella deglutizione con bario. Si vede innanzi tutto un'inalazione nasale, il paziente può solo espellere dal naso a questo punto. Inoltre del liquido sta scendendo in laringe, è un'inalazione laringea, che porterà quel liquido nei polmoni. Un altro problema è che il paziente ha in bocca ancora bario, non è riuscito a ributtarlo giù oppure ne ha ingerito poco.

Una disfagia alta non è necessariamente neurologica, deve esserci anche una componente organica come vediamo in questo paziente. Il bario liquido che il paziente ha deglutito si raccoglie come in una sacca, detta diverticolo, alla cui sommità orizzontalmente distinguiamo il **LIVELLO IDROAEREO**. Come in una bottiglietta d'acqua, si può vedere il livello solo se questa è posta in verticale, se in orizzontale apparirà omogeneamente piena, per lo stesso motivo il paziente deve essere in piedi (vale lo stesso per esami delle anse intestinali).

In un esofago normale si distingue lo **SFINTERE ESOFAGEO SUPERIORE** in parte composto dalla muscolatura propria dell'esofago e in parte dal muscolo cricofaringeo che parte davanti all'esofago per completarsi posteriormente e che svolge la sua azione comprimendo la parte posteriore con quella anteriore. Questo è un muscolo volontario per cui posso modificare il lume dello sfintere superiore. Questo sfintere ha la caratteristica di essere in costante contrazione impedendo che il rigurgito vada nelle vie respiratorie e venga inalato e inoltre impedisce che l'esofago venga inondato di aria poiché al suo interno ha una pressione negativa. L'organo è nel mediastino per cui è sottoposto ad una continua aspirazione. La pressione atmosferica è invece positiva per cui l'aria tenderebbe, se non ci fosse lo sfintere, ad inondare l'esofago. Il paziente che cerca di ruttare può non sempre fare bene perché innesca un meccanismo vizioso per cui espelle aria ma rischia di trascinarne dentro altra perché per qualche secondo gli sfinteri restano aperti. Molti che hanno disturbi su base nervosa ma non solo, riportano di avere la tendenza a continuare a ruttare ma questo va evitato. Addirittura dopo operazioni, se questa tendenza è esagerata può esserci una dilatazione dello stomaco fino ad arrivare alla perforazione.

All'estremo inferiore troviamo lo **SFINTERE E INFERIORE**. Normalmente il corpo dell'esofago è rilassato, di solito è una cavità virtuale vuota non perché ci sia una continua depressione ma per costituzione anatomica e ragioni peristaltiche.

Qualche punto di fisiologia: la muscolatura della parte alta dell'esofago è striata, il 60% di quella distale è invece liscia. C'è un tratto in cui i due tipi sono co presenti. Importante è l'innervazione, mediata dal nervo vago. Se tagliamo entrambi i nervi vaghi l'esofago si paralizza. È presente una doppia innervazione, nella parte alta striata il nervo arriva e stimola la fibra muscolare, in quella liscia ci sono delle fibre che agiscono invece stimolando il plesso intramurale. Altre cellule nervose non arrivano direttamente sulla fibra muscolare ma ad interneuroni che tramite ossido nitrico e VIP hanno un'azione inibitoria.

Al momento della deglutizione c'è una contrazione per spingere in avanti il contenuto, a valle queste sono precedute da una banda di inibizione che fa spazio al bolo in modo che avanzi. Le fibre inibitorie hanno una duplice funzione, da un lato rilassano queste fibre sia esofagee che dello sfintere e, come seconda cosa, ritardano la progressione della contrazione. Se venissero tolte queste fibre in un paziente e gli venisse chiesto di deglutire, ci sarebbe una propagazione della contrazione talmente rapida che il boccone inghiottito non verrebbe neanche spinto, la progressione ottimale c'è solo grazie ad una lenta contrazione.

La metodica per studiare la contrazione è la **MANOMETRIA ESOFAGEA**. Si vede un grafico in cui si evidenzia l'onda peristaltica che scende progressivamente. Contemporaneamente nei tracciati a livello del LES, si riscontra la contrazione che avviene in questo punto dopo il transito del cibo nello stomaco, per evitare che questo torni indietro.

Questo metodo di misurazione permette la ricostruzione del processo, ma non dà molto dettagli, maggiore è il numero di linee di rilevazione migliore sarà il dettaglio. Oggi si sono potuti aumentare i punti di rilevazione arrivando alla **MANOMETRIA AD ALTA DEFINIZIONE**; ci sono 23 linee con onde che scendono verso il basso. Attualmente si usa un metodo che dà rilevazioni

simili alle carte topografiche che rilevano nei diversi colori le diverse forze di contrazione. Vediamo tutto quello che succede lungo l'esofago; alla deglutizione c'è il colore blu per mancanza di contrazione, segue l'onda della muscolatura striata con poi una separata e più lenta propria della muscolatura liscia. Alla deglutizione il tono del LES si annulla. Sono presenti anche ricostruzioni tridimensionali a "doppia catena montuosa".

DISORDINI MOTORI che causano la **DISFAGIA BASSA O ESOFAGEA**: vediamo una sequenza radiologica per valutare l'aspetto dell'esofago. E' fondamentale dare da bere del mezzo di contrasto (bario: molto viscoso che non viene attraversato dai raggi) al paziente altrimenti si vedrà pochissimo. Si mandano poi dei rilevatori per fare una ricostruzioni 3D, la TAC. Il paziente ha deglutito ma ad un certo punto c'è un blocco, per un lungo tratto non passa più niente. E' importante avere chiara l'incidenza delle varie condizioni che si possono incontrare per non trascurare le patologie più frequenti. Se ad esempio un soggetto arriva con una disfagia, soprattutto oltre 60 anni, (molto raramente verso i 40), e presenta una sintomatologia recente ma rapidamente ingravescente si penserà a tumore.

In alcuni dei disordini può mancare il rilassamento del LES, come nell'acalasia. Possono opporre disordini strani del LES, per varie ragioni può essere presente una degenerazione delle fibre inibitorie locali che impediscano il rilassamento, come lo **SPASMO ESOFAGEO DIFFUSO**. In questa condizione a seguito di deglutizione ci sono spasmi violenti lungo tutto il corpo dell'esofago. Può essere dovuta ad una forma ipertensiva con LES "a schiaccianoci" oppure a patologie come la sclerodermia, in cui le fibre muscolari, a causa di un continuo processo flogistico degenerano diventando fibrotiche. Le prime interessate sono quelle circolari.

L'analisi radiografica di un paziente in piedi (possiamo dirlo perché vediamo il livello idroaereo), ci permette di distinguere il lume dell'esofago. Possiamo vedere mammelloni molto grandi che stanno andando a rivestire la parete interna dell'esofago, è un cancro ormai inoperabile, a progressione veloce, in cui la disfagia è comunque sempre un grande segnale di allarme.

Un'altra: esofago dilatato con poi restringimento che appare liscio, diversamente da quello mammellonato. Si riconoscono le pliche che salgono nella parte di esofago dilatato, il risultato è uguale al paziente con cancro.

NB: dopo 20 secondi dalla somministrazione del bario la colonna che noi vediamo è risalita, quindi anche se il LES fa passare un po' di bario presenta comunque una notevolissima resistenza alla progressione, è un caso di **ACALASIA**, il LES non si rilassa ma invece resta contratto. Si rilevano 1 nuovo caso su/100.000 persone all'anno, attualmente per il miglioramento del trattamento sta aumentando la percentuale di persone affette fino ad un 15/100000. L'età di insorgenza è tra i 25 e i 60 anni. Si pensa ci siano fattori predisponenti, o favorevoli come una radioterapia o una vagotomia. E' sempre importante fare test di imaging che, se risulta negativo, porta a compiere ulteriori indagini.

La diagnosi di acalasia si fa valutando la dilatazione dell'esofago, l'alterato svuotamento e l'aspetto del LES, che può apparire a becco d'uccello. E' poi importante porre attenzione alla mancanza della bolla gastrica che normalmente si sente nel paziente che deglutisce ed è rilevabile manometricamente. C'è poi da fare attenzione alle alterazioni del rilassamento del LES, alla peristalsi che può essere assente o alla presenza di uno spasmo. Potrebbe esserci un' aumentata pressione sia del LES che del corpo esofageo, segno che l'esofago è pieno di liquido e quindi dentro non c'è più la pressione negativa ma invece positiva.

Rif della manometria ad alta definizione: si vede la differenza con quella precedente. Qui al momento della deglutizione sia lo sfintere inferiore non si rilassa, sia il corpo esofageo non si contrae. Questo esofago non risponde ai meccanismi che seguono la deglutizione. Questa è un' **ACALASIA DI I TIPO**. Il paziente ha un esofago ormai sfiancato, e anche se noi interveniamo sul LES non possiamo porre rimedio alla mancanza della peristalsi (punto confuso).

LACALASIA DI II TIPO è presente in un paziente che deglutisce ma l'onda che si presenta è sincrona, non progressiva. A livello del LES c'è una contrazione che dura pochissimo, un decimo di secondo circa invece dei 7 necessari. Si può definire questo meccanismo è a canna di fucile: l'esofago si accorcia e aumenta così la pressione al suo interno. Questo avviene nell'esofago in modo sincrono a causa del residuo funzione che si viene a trovare a livello delle fibre longitudinali, non sono coinvolte quelle circolari.

L'accorciamento ad un certo punto supera la capacità di resistenza del LES che è stato tirato verso l'alto dalle fibre longitudinali fino al cedimento dello sfintere.

ACALASIA DI III TIPO: il paziente deglutisce, ma non c'è alcuna onda peristaltica che scende verso il basso, ho una serie di onde di pressione molto elevate, fino a 180 mmhg ma queste hanno una grande forza di contrazione ma...??? (non si sente).

Questa è molto simile allo spasmo esofageo che di solito risponde a terapie mediche che facciano rilassare la muscolatura grazie a nitroderivati che attivano le ultime cellule *nervose* rimaste.

Spesso l'acalasia è impossibile da classificare nei vari tipi se la causa sono neoplasie che possono essere o alla parte distale dell'esofago oppure delle neoplasie che cambiano nel tempo.

Un'acalasia secondaria può essere presente anche in una paziente che presenti noduli occludenti metastatici di un tumore ovarico evidenziati alla gastroscopia. Dunque, per la formazione di autoanticorpi contro le cellule nervose, i noduli, si viene a configurare un quadro di acalasia indistinguibile da quella secondaria classica.

Commento ad una Tac *if* N.B. il paziente va sempre immaginato come sdraiato su un lettino con i piedi verso di noi e sezionato progressivamente.

Si distinguono le varie strutture anatomiche tra cui l'aorta e si vede poi una massa che non dovrebbe esserci, con all'interno l'aria che si distribuisce a livello idroaereo. Questo esofago è pieno di liquido che non dovrebbe esserci, è enormemente dilatato, con diametro di 5 cm assolutamente non normale. Inoltre di non normale in questo torace c'è una grossa broncopolmonite con interessamento pleurico. Dunque nel paziente con acalasia l'esofago si riempie di liquido, lui magari non se ne accorge perché fino ad un certo punto l'esofago fungerà da serbatoio ma poi durante la notte il paziente si sveglierà per tosse e può esordire così una broncopolmonite da inalazione. Queste saranno localizzate nelle parti basse del polmone nel paziente che riesce a stare in piedi, mentre nell'anziano allettato il cibo inalato si troverà nelle parti posteriori.

Perché questo esofago torni a dilatarsi normalmente bisogna far passare un palloncino, o si possono fare interventi laparoscopici, cioè piccole incisioni che vadano a tagliare il muscolo e il risultato della pratica anatomica è assolutamente uguale a quello della

pratica biologica. Nel 2-3% di queste dilatazioni meccaniche terapeutiche può esserci perforazione dell'esofago, il metodo è dunque efficace ma bisogna informare il paziente delle possibili complicanze.

Nei pazienti affetti da sclerodermia uno dei segni sono le dita irrigidite con cianosi, è anche presente un interessamento esofageo, questo appare dilatato, c'è poi una leggera occlusione in cui ristagna il bario che cola poi giù, non per contrazione ma perché il peso del bario l'ha fatto scendere. Nei disturbi reumatologici come la sclerodermia può esserci uno svuotamento solo per gravità, l'esofago è paralizzato. Le alterazioni sono da peristalsi ipotensiva o inefficace a causa della paralisi che riguarda anche il LES

La RUMINAZIONE è un vizio presente in un paziente che quando ha mangiato opera delle manovre muscolari per far tornare il cibo verso l'alto, questo arriva così in bocca e il paziente può decidere se sputarlo oppure ri-deglutirlo. Nelle fasi più avanzate il paziente si fa tonare il cibo, lo rimastica e lo ri-deglutisce.

La differenza della ruminazione dal rigurgito dell'acalasia è la mancanza di vomito. Come con i bambini piccoli che rigurgitano dopo il pasto, non c'è vomito con i prodromi da sforzo.

Nella ruminazione c'è la caratteristica che avviene finché il contenuto dello stomaco non è acidificato, cosa che avviene dopo circa un'ora. Quando il bolo diventa acido il paziente smette. È un atto appreso che fa sentire il paziente meno gonfio. Può essere inibito spigando al paziente come compiere la respirazione addominale nel momento in cui si senta in crisi, deve mettere una mano sul torace e una sullo stomaco e respirare con la pancia e non con il torace come di solito fanno le femmine. Il soggetto deve passare dalla respirazione tipica della donna a quella dell'uomo.

MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Quella condizione in cui la qualità di vita viene peggiorata dal refluire del cibo dallo stomaco in esofago. Tutti noi abbiamo ripetutamente dell'acido che torna verso l'alto e usualmente non è grave, in certe situazioni mangiando soprattutto alcuni cibi o bevendo super alcolici, una persona va a dormire ma dopo qualche ora si sveglia con dolore. Ora abbiamo la possibilità di curare questo disturbo con dei farmaci inibitori di pompa che sono attivi solo quando si trovano in un punto del corpo estremamente acido come lo stomaco, a livello delle cellule parietali gastriche quando queste iniziano a produrre acido. Produzione che viene stimolata dalla presenza di cibo.

Con questo metodo i pazienti che soffrono di questo disturbo vengono alleviati ma se questo trattamento non risulta efficace la qualità di vita viene estremamente inficiata, è peggiore anche rispetto a quella di pazienti con altre gravissime patologie (ndr è la prima della lista).

La PHMETRIA è l'esame d'elezione per studiare il reflusso.

Cadute del pH possono essere frequenti ma in alcuni pazienti ci possono essere i sintomi anche se i soggetti hanno poche acidificazioni nel corso della giornata. Seconda cosa di questi è che il meccanismo a cui viene sottoposto l'esofago è duplice, da un lato è legato alla capacità di spazzare via la peristalsi. C'è un esperimento famoso in cui si fa bere una sostanza molto acida con una sostanza radioattiva, una volta ingerito il mix avviene una rapida peristalsi che lascia solo vaghe tracce della sostanza radioattiva sulle pareti. Da sottolineare è che se guardiamo il pH dell'esofago in cui è avvenuta questa digestione vediamo che questo inizialmente si abbassa ma successivamente torna ad alzarsi, il poco acido rimasto adesso viene "ammortizzato" dalla saliva ma questo non avviene in un soggetto con problemi di salivazione che dovrà sopportare questa costante acidità.

Ci sono 3 tipologie di reflusso:

- quella del paziente con caduta di PH preceduto da un rilassamento inappropriato del LES che avviene in riflesso alla deglutizione;
- Meno frequente è il paziente con acidificazione legata ad aumento di pressione addominale causata da azioni come allacciarsi le scarpe che scatena un evento di dolore bruciante;
- Ancora meno frequente è il paziente con tono del LES ritardato come negli sclerodermici, quest'ultima è la condizione più grave.

Lezione di Gastroenterologia del 8/10/2013 (1)

Pancreatite:

Parleremo di patologia infiammatoria perché la patologia neoplastica la farete con i chirurghi, qui parleremo sostanzialmente di pancreatiti acute e croniche, con il capitolo delle ricorrenti, che è un capitolo a se stante. O meglio non si sa dove metterle: se tra le acute, e quindi pancreatite acuta ricorrente, o nelle croniche, quindi come stadio iniziato di una pancreatite cronica. E sono due patologie sostanzialmente abbastanza diverse per quanto riguarda l'eziologia e la classificazione. Da un punto di vista clinico è un po' più complicato perché se avete un paziente con pancreatite acuta, quindi primo episodio, può darsi che sia una pancreatite acuta classica, o può darsi che sia il primo episodio di una pancreatite cronica, cioè di un paziente che poi svilupperà una pancreatite cronica. Quindi dal punto di vista clinico l'inquadramento cioè la diagnosi sarà quella di pancreatite acuta, in realtà potrebbe essere un primo episodio di una patologia che poi con il tempo cronicizzerà.

Rappresentazione pancreas

Questa è la rappresentazione del pancreas che nel 1642 George Virsung, uno studente padovano, disegnò, e che sostanzialmente è rimasta invariata nel tempo. Il pancreas è un ghiandola composta da un sistema duttale e da una parte ghiandolare, acinare, oltre

alla parte endocrina che poi vedremo più specificamente. Non è un caso che all'interno del pancreas ci siano le insule, cioè cellule deputate alla produzione di insulina, e cellule acinari, che sono deputate alla produzione di enzimi digestivi. È una funzione integrata, nel momento in cui c'è un processo di digestione e assorbimento nutrienti questo comporta una alterazione della omeostasi glucidica e di conseguenza lo stesso organo è deputato alla produzione di insulina, che serve per controllare l'omeostasi glicemica. Dicevo non è un caso, sono molto integrate queste due funzioni, ed è abbastanza strano che una ghiandola sia contemporaneamente capace di produrre ormoni e enzimi digestivi, quindi esocrina ed endocrina. Credo che non ce ne siano altre: la tiroide produce ormoni, le ghiandole surrenali producono ormoni ma non una funzione integrata come questa. Questo ovviamente ha un'implicazione soprattutto nella pancreatite cronica quando c'è una distruzione della ghiandola che comporta ovviamente una perdita di entrambe le funzioni.

Cenni di anatomia

Sapete benissimo dove è localizzato il pancreas, e questo è importante per la clinica, cioè quando compare il dolore, compare il dolore perché il pancreas è in quella zona. Vedete che è rivolto dal basso verso l'alto. La parte più bassa è anteriore, va sulla C duodenale, la parte più in alto è posteriore e va dietro lo stomaco. Questa disposizione è comunque retro peritoneale. Il pancreas è un organo retro peritoneale. Questo è il motivo per cui per tanti anni, cioè fino all'avvento dell'ecografia (primi anni settanta) e poi del RCP, della TAC e poi ancora successivamente della risonanza, i vecchi clinici non avevano nulla per vedere il pancreas e non avevano nessuna obiettività, se non quella clinica, cioè quando compariva dolore, per palpare o per vedere come era il pancreas. A differenza per esempio del fegato e della milza che sono, dal punto di vista dell'esame obiettivo, obiettivamente, voi potete palpare il fegato, sentire se è indurito, se i margini sono arrotondati, se c'è una semeiotica che in realtà nel pancreas non c'è. E questo ha fatto sì che le malattie pancreatiche siano state nel tempo, e tutt'oggi poco conosciute. È un organo diciamo difficile da studiare, o meglio difficile da obiettivare e anche difficile da studiare.

Altro dato anatomico molto importante: il coledoco nella sua ultima porzione passa all'interno del pancreas. Questo è il motivo per cui nei tumori del pancreas, quando il tumore nasce a livello della testa del pancreas, comprime il coledoco e quindi uno ha comparsa di ittero. E sarà un ittero post epatico colestatico e che è uno dei segni del tumore del pancreas.

E l'altro dato anatomico è che il pancreas è inglobato nella C duodenale, oltre che il fatto che il coledoco passa al suo interno. Questo vuol dire che se dovete togliere una parte del pancreas non è così semplice come con il fegato, dove si può togliere tranquillamente un segmento epatico senza avere grossi problemi. Se nasce un tumore a livello della testa del pancreas, va tolta, non solo la testa del pancreas ma va tolto il coledoco, va tolta la C duodenale, con quella che viene chiamata in termini tecnici cefalopancreasectomia o duodenocefalopancreasectomia, proprio perché tecnicamente non è possibile rimuovere solo il pancreas. E capite bene che l'indicazione chirurgica viene data solo in casi ben codificati.

Cenni di istologia e fisiologia

Da un punto di vista funzionale, quindi abbiamo detto:

- cellule acinari, componente esocrina, producono enzimi digestivi. L'unità funzionale è l'acino. L'acino è composto da una zona centrale in cui si riversano per esocitosi gli enzimi digestivi, inattivi nella maggior parte dei casi, e poi un sistema duttale che è quello che convoglia tutto a livello del duodeno attraverso la papilla di Vater. Perché è importante la fisiologia? Perché è importante non solo la produzione di enzimi ma è necessaria anche la produzione di acqua e bicarbonati da parte delle cellule duttali che servono: l'acqua per il trasporto degli enzimi (e vedremo poi che c'è la patologia nelle pancreatiti associate al gene della fibrosi cistica, che hanno una problematica probabilmente di trasporto degli enzimi) e poi i bicarbonati che servono per neutralizzare il pH acido che viene dallo stomaco. Si parla di marea acida dallo stomaco e marea alcalina che viene dal pancreas. Considerate che tutti gli enzimi pancreatici hanno un pK, cioè un pH ottimale per il lavoro degli enzimi che è intorno a 7-7,5 quindi vuol dire che se il pH all'interno del duodeno è troppo acido, gli enzimi pancreatici non funzionano o funzionano male - e poi c'è la parte endocrina che è composta da cellule che producono insulina, e che riversano il tutto all'interno del capillare che passa all'interno dell'insula che poi vanno in circolo.

Esiste anche un rapporto da funzione endocrina ed esocrina. Cioè l'insulina è un agente trofico sulla componente acinare, quindi in corso di diabete, quando c'è una ridotta produzione di insulina o una resistenza dell'insulina, c'è una riduzione della funzione esocrina del pancreas. Se volete è un meccanismo protettivo, siccome l'insulina funziona poco o ce n'è poca di insulina si riduce anche la digestione per impedire che si alzi troppo la glicemia, nella fase post prandiale.

Le isole di Langerhans vi ricordo che non producono solo insulina, che qui vedete colorata con l'immunoistochimica in nero, ma producono anche glucagone, che è un ormone contro regolatore. Se viene prodotta troppa insulina avete bisogno di un ormone che in qualche modo eviti gli episodi di ipoglicemia. Fondamentale nei pazienti sottoposti a pancreasectomia totale. Uno dei problemi che avete con il diabete non è tanto il trattamento ma è che se il paziente va in ipoglicemia, manca l'ormone contro regolatore, cioè il paziente rimane in ipoglicemia anche molto a lungo. Dipende poi dal trattamento insulinico che ha fatto. E poi la somatostatina, ma ce ne sono anche altri.

LE MALATTIE INFIAMMATORIE DEL PANCREAS

Dal punto di vista di patologia infiammatoria pancreatica esistono tre grossi gruppi, in realtà probabilmente ne esistono due o forse uno. Cioè esiste:

1. la pancreatite acuta
2. la pancreatite cronica
3. la pancreatite ricorrente

Per anni c'è stato un grossissimo dibattito se la ricorrente doveva essere considerata una ricorrenza di pancreatite acuta oppure uno stato precoce di pancreatite cronica. Cioè il paziente che ha avuto dieci episodi di pancreatite, quella la considerate come

pancreatite acuta che ricorre o la considerate come una pancreatite cronica iniziale?

In realtà il concetto che deve rimanervi è che la pancreatite acuta è determinata da determinate cause e la pancreatite cronica può essere legata a fattori che cronicizzano quel processo infiammatorio, per esempio l'alcol o il fumo o la genetica. La pancreatite ricorrente dal punto di vista clinico è molto più difficile da inquadrare. Quando io sono venuto a Verona nel 1988 il professor Scuro parlava di pancreatite cronica ricorrente, la scuola di Bologna parlava di pancreatite acuta ricorrente. In realtà il problema è proprio un'entità, cioè non si riesce a fare una diagnosi di pancreatite cronica ma tanto più sono ricorrenti gli episodi tanto più è probabile che la malattia cronicizzi. Quindi non è tanto un discorso di andare a diagnosticare se è acuta o cronica, quanto di capire qual è il meccanismo che la determina, per cercare di rimuoverlo se possibile, e quindi evitare che il processo cronicizzi. Questo vale per qualsiasi altro tipo di patologia umana.

PANCREATITE ACUTA

La pancreatite acuta è un'inflammazione acuta del pancreas. È molto variabile dal punto di vista clinico, può variare da forme molto lievi, che addirittura guariscono in pochi giorni (e vanno a casa dopo 4/5 giorni) a forme molto gravi, con pazienti che rimangono ricoverati per molti giorni, anche mesi, che vengono sottoposti a intervento chirurgico, che hanno varie complicanze di malattia. Proprio per questo la classificazione si distingue in forme lievi e forme gravi. In pancreatologia si dibatte sempre tutto: una volta c'era la lieve, la moderata e la grave, poi è stata classificata in lieve e grave, adesso si sta cercando di ritornare alle lieve e grave. In realtà tutto questo è accademico, a voi quello che interessa è che ci sono pazienti che guariscono molto rapidamente e altri che hanno bisogno di un tempo più lungo per essere guariti. Vedremo poi il perché. Le complicanze e la mortalità della pancreatite sono legati quasi esclusivamente alle forme severe di malattia. E vedremo poi qual è il meccanismo.

Epidemiologia

La pancreatite acuta è considerata una malattia rara. In realtà si stima in Europa (mancano i dati italiani di incidenza, ma soprattutto nei paesi del Nord Europa ci sono già da anni dei criteri classificativi anche dal punto di vista ospedaliero, quindi riescono a risalire al numero di pancreatiti ogni anno, come per esempio in Danimarca hanno fatto studi ma anche in Svezia e in Norvegia) che l'incidenza sia circa 30 casi per 100mila abitanti. Se voi fate il confronto con l'incidenza (non parlo di prevalenza ma di incidenza) della cirrosi, la cirrosi è 62 casi per 100mila abitanti anno negli uomini e 30 casi per 100 mila abitanti anno nelle donne. Questo vuol dire che è molto simile l'incidenza della pancreatite acuta con quella della cirrosi. La cirrosi è una malattia cronica per cui è chiaro che il paziente lo rivedete spesso quindi la prevalenza della malattia è molto più alta. Il Chron che è un'altra malattia considerata ad incidenza medio alta vedete che è addirittura 4 casi per 100mila abitanti. Quindi (ndr la pancreatite) non è una forma rara, non è una malattia rara, quindi va capita, va studiata e individuata la causa perché la rimozione della causa impedisce la cronicizzazione della malattia.

Eziologia

Se andiamo a vedere nel mondo c'è una grossa variabilità di incidenza:

-30-60% causa biliare

-10-20% causa alcolica

-5-10% altre patologie che poi vedremo

-10-20% sconosciute

Questo è un dato che dovete ricordare, nel 10-20% dei casi di pancreatite acuta non viene riconosciuta una causa di malattia. Quindi ci sono 1 su 5 di forme idiopatiche. Questo è un dato abbastanza importante perché ci sono studi che dimostrano che proprio queste forme idiopatiche sono quelle che tengono maggiormente a cronicizzare. Proprio perché non si riesce a identificare la causa.

Studi

Questo è uno studio che si chiama (non si capisce) uno studio che è stato coordinato da Verona in due fasi, una prima fase dal '96 al 2000 una seconda fase dal 2001 al 2004, che ha coinvolto numerosi centri italiani, che ha raccolto una casistica molto numerosa, vedete non c'è prevalenza di sesso (le donne vengono colpite come gli uomini) e l'età media è intorno ai 60 anni. Quindi non è un'età giovanile, e questo è un dato forse un po' contrastante da quello che sappiamo della cronica. È un dato che è diverso da quello dei paesi del Nord Europa, in cui l'età è molto più giovanile di questa. Quindi vedete che qui le classi d'età sono tra i 60 e gli 80 anni quella più frequente, il 40%. In alcuni casi la pancreatite colpisce anche in età più avanzata. Questo probabilmente è legato al fatto che in Italia l'eziologia biliare rappresenta il 60-70% dei casi, che è un'incidenza simile di eziologia biliare nell'area mediterranea, mentre nell'area del Nord Europa è maggiormente presente la frequenza di pancreatite acuta alcolica. E vedete che in Italia abbiamo 15-20% di forme idiopatiche, e ci allineiamo a quello che abbiamo detto degli altri paesi.

Patogenesi della pancreatite

Per capire perché viene la pancreatite acuta bisogna capire come è fatto il pancreas. Questo è un acino pancreatico, sapete che il meccanismo è di esocitosi. E attraverso il meccanismo di esocitosi gli enzimi pancreatici vengono secreti all'interno del lume acinare e poi nel sistema duttale. Questo è quello che avviene normalmente. Qui avete un pancreas, a livello ultrastrutturale (fotografie dell'università di Roma).

Perché si ha la pancreatite acuta? Perché all'interno della cellula ci sono numerosi enzimi pancreatici che vengono secreti come

inattivi, cioè la tripsina viene secreta come tripsinogeno. Il tripsinogeno viene poi attivato a livello del lume intestinale. Quello che succede nel pancreas (ndr nella pancreatite) purtroppo è che la tripsina si attiva all'interno dell'acino pancreatico, quindi in una sede non fisiologica. La sede fisiologica dovrebbe essere il lume duodenale. Perché vi dico la tripsina. Perché l'attivazione degli enzimi pancreatici avviene attraverso la tripsina che poi attiva a cascata tutti gli altri enzimi quindi chimotripsina, proelastasi in elastasi e così via.

Un minimo di attivazione ce l'abbiamo tutti all'interno del pancreas, però esistono meccanismi di protezione, che sono rappresentati sostanzialmente dagli inibitori delle proteasi, quindi inibitori della tripsina. Uno di questi si chiama PSTI pancreatic secretory trypsin inhibitor che lega la tripsina, la cede poi a un'alfa macroglobulina a livello plasmatico e c'è un wash out da parte del sistema reticolo endoteliale. Un altro meccanismo è l'alfa1 antitripsina, anche questa un'antiproteasi, anche questa all'interno dell'acino (mentre il PSTI si può trovare sia nell'acino, sia nella cellula, sia all'interno del dotto) che blocca sostanzialmente la tripsina che fisiologicamente si attiva. Se il sistema funziona non si ha pancreatite. Tutti abbiamo un minimo di attivazione della pancreatite ma se funziona tutto bene questo non comporta nulla.

Meccanismo alla base della pancreatite acuta :

Questo meccanismo è stato dimostrato dagli americani negli anni 80. Il processo di esocitosi normalmente prevede la formazione di vacuoli di condensazione a partire dal reticolo endoplasmatico rugoso che poi migrano a livello del polo acinare della cellula, e da qui vengono secreti. Quello che sperimentalmente hanno visto è che se c'è un'ipertensione all'interno del lume acinare, quindi per ostruzione del sistema duttale, questo comporta un blocco e la cellula reagisce bloccando l'esocitosi. E avviene un fenomeno che avviene in tutte le cellule, cioè i granuli di zimogeno, si condensano con i lisosomi, che distruggono gli enzimi che non vengono utilizzati, perché è bloccata l'esocitosi. Questo fenomeno si chiama crinofagia, avviene in tutte le cellule dell'organismo, e serve per recuperare energia. Siccome la cellula non funziona più viene degradato un prodotto della cellula e questo viene riutilizzato a fini energetici. Il grosso problema, che ha il pancreas, è che all'interno dei lisosomi esiste un enzima che si chiama catepsina b, che attiva la tripsina. Quindi un meccanismo di tipo ostruttivo a livello del sistema duttale comporta un blocco dell'esocitosi, una condensazione dei granuli di zimogeno con i lisosomi e l'attivazione della tripsina intracellulare. Ovviamente questo è un fenomeno che si chiama co-localizzazione, che avviene non solo a livello della cellula ma verosimilmente anche a livello interstiziale, e che comporta l'insorgere della pancreatite.

EZIOLOGIE:

BILIARE

Perché una litiasi biliare determina una pancreatite acuta? Basta pensare all'anatomia, voi avete dei calcoli in colecisti, ne migra uno, si impatta a livello della papilla di Vater, questo determina un'ipertensione a livello del sistema duttale pancreatico, e si innesca a livello cellulare il fenomeno della colocalizzazione, quindi attivazione della tripsina. L'altra possibilità è che il calcolo passi, quindi il paziente ha una colica biliare, e passando però determina un'infiammazione, un edema a livello della papilla che comunque attraverso un meccanismo di tipo ostruttivo sul sistema duttale pancreatico determina la pancreatite acuta.

ALCOLICA

Verona è stata una delle prime che ha detto che il fattore alcolico non è un fattore eziologico in senso stretto ma è un fattore predisponente, se volete patogenetico. Cioè l'alcol da solo attraverso vari meccanismi (l'alcol è stato il più studiato a livello dei meccanismi di danno a livello pancreatico) ha tutta una serie di effetti :

- vengono prodotti degli esteri di acidi grassi che determinano l'alterazione delle membrane, quindi le membrane non funzionano più bene, quindi viene facilitata la fusione tra lisosomi e granuli di zimogeno
- riduce inibitori della tripsina e aumenta la concentrazione delle proteasi, quindi aumentando i proenzimi e riducendo gli inibitori, chiaramente c'è uno squilibrio che poi può portare all'attivazione della tripsina intrapancreatica
- stress ossidativo
- alterazioni motorie a livello dello sfintere di Oddi

Tutto questo però non riesce a determinare una pancreatite in senso stretto, cioè non determina il processo, diciamo che è un fattore predisponente. Il professor Carolini, che aveva fatto questa diapositiva nel 1985, cioè quando la prevalenza di forme alcoliche era l'80% delle pancreatiti acute, diceva : aumenta la vulnerabilità del pancreas che però necessita di una causa scatenante che può essere calcolosi della colecisti, dts biliare in senso più generico, forse anche un abuso alcolico acuto, un pasto abbondante, alterazioni dell'Oddi, e così via.

IDIOPATICA

E poi c'è il problema delle forme idiopatiche, di cui sappiamo molto poco. In Italia rappresentano 15-20%, ovviamente varia molto anche dall'esperienza del centro. A Verona sono del 10% perché riusciamo a riconoscere meglio le cause della pancreatite acuta.

Gravità della pancreatite

Cosa succede e perché una pancreatite può essere lieve o può essere severa? Perché diventa grave? Il meccanismo è legato sostanzialmente a 2 fattori :

- I fattori aggressivi, quindi se volete l'ostruzione del dotto, la durata per esempio, passa il calcolo e può rimanere pochi minuti come succede normalmente o rimane per qualche ora, e questo determina uno stimolo, un'aggressività maggiore del fattore eziologico.
- I fattori difensivi quindi una diminuzione dei fattori difensivi.

Questo determina l'attivazione non solo della tripsina a livello intraepatico, ma anche di tutti gli altri enzimi che vengono attivati

dalla tripsina : la proelastasi, la proelastasi (è un fattore che degrada i vasi sanguigni, tant'è che veniva chiamata pancreatite acuta necrotico emorragica perché c'erano fattori anche di tipo emorragico) il chimotripsinogeno in chimotripsina, la fosfolipasi (enzima pericolosissimo per i polmoni).

In questo caso si innesca un processo di pancreatite cosiddetta necrotizzante, cioè c'è necrosi pancreatica. necrosi vuol dire cellule morte : viene distrutta una parte o gran parte o tutto il pancreas. Tanto più è distrutto il pancreas tanto più è grave la pancreatite. Per farvi capire questo è un pancreas normale, questa è una forma edematosa e si vede bene, vedete che ci sono dei buchetti neri all'interno del pancreas, però sostanzialmente la ghiandola è mantenuta. E qui invece vedete che il nero è molto più massivo. Il nero vuol dire che non è vascolarizzato, vuol dire che c'è necrosi. E in questo caso la necrosi è talmente massiva che rimane solo una piccola parte di pancreas vascolarizzato e quindi non necrotico. Quindi la tac è un esame che ci permette di far diagnosi di necrosi pancreatica.

La necrosi pancreatica poi comporta due fenomeni:

-il rilascio di proteasi, quindi di enzimi pancreatici, in circolo. Questi vanno in circolo e vanno a far distanza a livello renale, a livello cardiaco, a livello del sistema nervoso centrale anche se è molto rare vedere delle alterazioni neurologiche in pazienti con pancreatite acuta, ma soprattutto a livello polmonare. I due organi più pericolosi dal punto di vista prognostico sono il rene e il polmone. A livello polmonare la fosfolipasi va a degradare il surfattante all'interno del polmone. Il surfattante alveolare. Questo comporta un'alterazione degli scambi gassosi a livello polmonare. È una delle cause principali di morte del paziente. Anche perché mentre a livello renale, un'insufficienza renale possiamo comunque trattarla da un punto di vista medico, l'insufficienza respiratoria polmonare da mancanza di surfattante alveolare non è trattabile. Cioè il paziente muore per insufficienza respiratoria.

-Il rilascio di citochine, citochine infiammatorie che amplificano il danno sia a livello locale, quindi a livello della ghiandola pancreatica, ma soprattutto negli organi a distanza, quindi rene e polmone soprattutto, e sistema cardiocircolatorio in generale, cuore e così via.

Qui c'è tutta una serie di studi che dice che probabilmente quelli che hanno la pancreatite necrotizzante hanno delle alterazioni geniche per cui il sistema citochinico, di produzione e di azione delle citochine, viene amplificato di più. Sapete che voi in base a polimorfismi potete avere una risposta infiammatoria maggiore o minore. Quelli che hanno la risposta infiammatoria maggiore in caso di pancreatite acuta sono quelli in cui la malattia è più grave. Proprio perché viene amplificato maggiormente il danno mediato dal sistema delle citochine. Ovviamente le citochine possono andare a livello dei vari organi, ma vi ricordo che amplificano il danno anche a livello del pancreas.

Tempistiche

Il danno citochinico mediato infiammatorio viene distinto in due grosse fasi. Se vedete le cause di morte qua, voi avete una multi organ failure acuta e una multi organ failure tardiva o correlata a infezioni. Attenzione due picchi di mortalità: un primo picco alla prima settimana, il secondo picco è a distanza di 3-4 settimane. Quindi quando avviene il danno? E quando muore il paziente? Il paziente può morire subito, e generalmente è legato al danno mediato dalle proteasi e dalle citochine rilasciate per l'infiammazione pancreatica, oppure può morire a distanza di 3-4 settimane, e qui subentra un altro meccanismo che è quello della sovra infezione della necrosi pancreatica. La necrosi pancreatica è un terreno in cui i batteri possono crescere molto facilmente. Trovano materiale nutriente eccezionale, non solo, il paziente è immunodepresso legato a tutto questo processo infiammatorio, quindi è più facile l'infezione.

Sovrainfezione della necrosi pancreatica

Come avviene l'infezione della necrosi? Perché la necrosi non è solo all'interno del pancreas, poi si espande anche in tutto lo spazio retro peritoneale. Quello che sappiamo è che sono batteri (lo sappiamo facendo autopsie o prelievi del materiale necrotico) gram negativi di provenienza intestinale. Probabilmente quello che sappiamo è che c'è un'alterazione della microflora intestinale legata alla necrosi di per sé, ma anche per il fatto che il paziente come preside medico è a digiuno. Il digiuno comporta una riduzione della funzione assorbitiva e un aumento della permeabilità. Questo è razionale, per cui generalmente nel paziente con pancreatite acuta severa si fa una nutrizione enterale, cioè con un sondino che viene posizionato dopo il Treitz, attraverso il quale diamo i nutrienti, invece che utilizzare la TPN, una parenterale, attraverso una vena o un vaso di un catetere centrale. Questo è quello che si utilizzava fino a 15 anni fa, in realtà proprio per queste problematiche è stato utilizzato il sondino nasoenterale. Quindi vedete che tutti i presidi che noi utilizziamo nella pratica clinica vengono da una conoscenza dei meccanismi che determinano il danno. I batteri vanno a sovrainfettare le raccolte necrotiche. La sovra infezione della raccolta necrotica vedremo poi che è uno dei fattori prognostici negativi per un paziente con pancreatite acuta.

Clinicamente

Clinicamente cosa abbiamo? Abbiamo dolore. Il pancreas è localizzato a questo livello. È un dolore che nasce generalmente epigastrico, quindi nella zona centrale (occhio perché è un dolore che può essere legato a tante cose: stomaco, duodeno, vie biliari, colon, quindi non è detto che sia pancreatite) però caratteristicamente tende ad irradiarsi a barra, fa una barra nei quadranti addominali superiori e molto spesso, anzi quasi sempre si irradia anche posteriormente. Quindi viene definito a cintura quando circonda tutta la parte superiore dell'addome. Questo è un dolore tipico pancreatico. Ovviamente non è specifico, altre situazioni possono dare questo tipo di dolore, però è un dolore caratteristico. È di forte intensità, di tipo continuo, spesso di tipo trafittivo, dura molte ore (quindi occhio al dolore che dura mezz'ora perché una volta che vengono stimulate le terminazioni nervose per un processo infiammatorio è difficile che duri mezz'ora, spesso dura molte ore), spesso è ad insorgenza post prandiale, soprattutto se c'è un'eziologia biliare e può essere associato a nausea e vomito. Questo perché probabilmente il meccanismo iniziale è rappresentato dalla colica biliare. Voi potete avere anche una colica biliare e a volte il processo infiammatorio pancreatico parte contemporaneamente ma spesso lo potete vedere anche a distanza di molte ore, quindi avete prima il paziente vi può raccontare una colica biliare classica, quindi con dolore tutto all'ipocondrio sinistro che si irradia alla scapola, poi tardivamente compare il

dolore a cintura. Qui l'ipotesi diagnostica è maggiore.

Per la diagnosi differenziale dovete tener presente tutte le strutture che sono vicine al pancreas. Quindi può essere un dolore di tipo colecistico, di tipo gastrico, raramente anche esofago, alle vie biliari, al colon che passa posteriormente. Ovviamente c'è tutta una serie di altre cause. Per esempio un infarto miocardico inferiore può avere un'irradiazione epigastrica, soprattutto nell'anziano e quindi qualche volta può esserci anche un'eziologia che va al di fuori delle strutture anatomiche riportate qua.

Diagnosi

1. Diagnosi di malattia

Quindi arriva il paziente, ci racconta un dolore, per noi è di tipo pancreatico, devo fare diagnosi. Come faccio a fare diagnosi di malattia? Qui è molto semplice. Una volta c'erano le amilasi che in realtà erano le amilasi totali, cioè prendevano la componente prodotta dal pancreas, quella prodotta dalle ghiandole salivari, quella prodotta anche da sedi extradiagnostiche o digestive (anche il colon può produrre un po' di amilasi). Mentre la lipasi viene prodotta quasi esclusivamente dal pancreas. Quindi ha una specificità e una sensibilità maggiori. Però oramai anche nei laboratori come Borgo Roma, noi dosiamo l'amilasi pancreatica, cioè la frazione prodotta dal pancreas. Quindi banalmente fate un dosaggio di amilasi e di lipasi. È possibile che un paziente abbia una pancreatite con amilasi normali o lievemente aumentate? (il cut off è almeno 3 volte i limiti superiori alla norma). La risposta è sì. Esistono dei pazienti in cui il processo infiammatorio è talmente esteso a livello pancreatico che paradossalmente l'amilasi può essere normale o lievemente aumentata. Sono casi molto rari ma vanno tenuti presenti. Questo perché a livello diagnostico se non avete i due criteri vi serve il terzo criterio diagnostico che è rappresentato dall'imaging. Avete bisogno di un'ecografia o di una tac che vi dica che quel pancreas è infiammato. Però ovviamente nel 90-95% dei pazienti il dolore e l'aumento dell'amilasi sono presenti. La gravità della pancreatite non è legata al valore dell'amilasi, voi potete avere un'amilasi di 12mila con una pancreatite clinicamente lieve, edematosa, senza necrosi. Potete avere le forme necrotiche con un valore di amilasi 400. Quindi non è tramite l'amilasi che fate un discorso di prognosi di malattia.

2. Diagnosi di eziologia biliare

Come faccio a capire se l'eziologia è biliare? Qui è un po' più complicato. È chiaro che se avete una diagnosi di litiasi colecistica, in corso di pancreatite acuta ancora meglio, ma se già la paziente ha una storia di coliche biliari precedente diventa più semplice fare diagnosi. Così come se trovate il cosiddetto sludge biliare o fango biliare all'interno della colecisti. Tenete presente che se il paziente rimane a digiuno qualche giorno lo sludge biliare potete trovarlo a distanza di una settimana, perché magari il paziente non mangia più e quindi non ha più ricircolo di acidi biliari e questo comporta la formazione di microraggregati all'interno della colecisti. Qui però stiamo parlando dell'ingresso di un paziente. Chi ha un addome acuto, come un paziente con pancreatite acuta, una ecografia la fa e se si vede sludge già all'ingresso è chiaro che dovete pensare a una possibile eziologia biliare. Ci sono poi tecniche più sofisticate come l'ispessimento delle pareti delle vie biliari però direi che per voi è troppo specialistico. Quello che dovete ricordarvi è l'innalzamento degli indici di citolisi, anche di colestasi, ma soprattutto di citolisi. Cioè se voi avete una paziente che entra in pronto soccorso con un'amilasemia di 12mila e 300 di ALT è chiaro che quel paziente ha 99% di probabilità di avere una pancreatite acuta ad eziologia biliare.

Perché devo capire se l'eziologia è biliare? Per due motivi. Uno quel paziente deve togliere il calcolo quando guarisce, quindi siccome poi le transaminasi tendono a normalizzarsi e questo è legato al fatto che il calcolo generalmente passa, difficilmente rimane impattato in papilla, la diagnosi la dovete fare subito, e nella diagnosi dovete scrivere pancreatite acuta ad eziologia biliare e dare indicazione di una colecistectomia. L'altra possibilità che dovete tener presente perché voi non sapete come andrà la storia è che se quelle transaminasi rimangono alte probabilmente è perché il calcolo non è passato ed è rimasto dentro la via biliare e quindi va tolto (per via endoscopia e quindi con una gastroscopia con indagine che si chiama ERCP). Quindi vi serve uno per etichettare l'eziologia della pancreatite, due per capire cosa fare in secondo tempo (o ovviamente se c'è un calcolo impattato, in un primo tempo dovete pensare a toglierlo). Ci sono studi che dicono che le ALT sono la metodica più precisa per fare diagnosi di eziologia biliare. Quindi tanto più alto è il livello di ALT, tanto più probabile è la diagnosi di eziologia biliare. In quale paziente però non lo dovete prendere in considerazione questo discorso? Negli epatopatici in generale. Se uno ha epatite di tipo C e ha le transaminasi comunque alte di suo è chiaro che non potrete utilizzare questo test biochimico per diagnosticare l'eziologia biliare. Oppure se il paziente è un alcolista cronico è chiaro che può avere le transaminasi aumentate ma non legate all'eziologia biliare. Quindi dovete chiedere al paziente se aveva fatto in precedenza degli esami del sangue e vedere se le transaminasi erano normali oppure no.

3. Diagnosi di gravità

Questo forse è il punto più importante dal punto di vista clinico. Intanto noi sappiamo che in 100 pazienti con pancreatite acuta il 75-80% di questi pazienti hanno una forma lieve. Questo vuol dire che da un punto di vista clinico solo 1 su 4 dei pazienti che entrano per pancreatite acuta probabilmente diventeranno gravi. Generalmente la pancreatite è una malattia che spaventa molto il medico: sa che il paziente può morire, soprattutto se c'è il paziente giovane, quindi è molto preoccupato. Però dovete tener presente che le forme gravi sono fortunatamente quelle meno importanti. Come faccio a fare diagnosi di forma lieve o forma grave? Innanzitutto cosa vuol dire. Questa è la classificazione di Atlanta che in realtà è stata rivisitata nel 2013.

Forma lieve = assenza di complicanze e di mortalità e risoluzione in pochi giorni

Forma grave = presenza di complicanze di malattia, mortalità significativa, decorso clinico e quindi degenza prolungata

Ora è chiaro che sono tutte a posteriori. Cioè io quando passano dieci giorni se il paziente non è morto, non ha avuto complicazioni, non ha avuto nulla, io vi posso dire è una forma lieve. Il problema è all'ingresso che devo capire se quel paziente

devo monitorizzarlo perchè è un paziente che rischia di morire oppure no. E allora quello che noi sappiamo, sempre da uno studio italiano, è che le forme lievi si correlano strettamente con la pancreatite edematosa, cioè quasi tutte le forme edematose sono clinicamente lievi. Viceversa quasi tutte le forme necrotiche sono clinicamente severe. Quindi sostanzialmente è la necrosi che cambia la prognosi del paziente. Cioè quello che vi ho già fatto vedere prima : quando c'è necrosi devo stare attento perchè ho una mortalità che arriva al 20%. Mentre se la forma è lieve, la mortalità è inferiore all'1%, e generalmente muoiono i pazienti più anziani, che hanno già una co-morbidity importante, patologia cardiovascolari, patologie renali, ecc. Muoiono non tanto per la pancreatite quando per la comorbidity. E la necrosi però è quella che condiziona tutto quanto, non solo la mortalità, ma anche le complicanze locali, sistemiche e gli esiti di pancreatite.

Volevo farvi vedere la TAC come fattore prognostico di pancreatite acuta, cioè in ambito pancreatologico si cerca disperatamente di identificare i fattori che ci permettano di capire qual è il paziente che io devo monitorizzare e il paziente con cui invece io possa star tranquillo. Per capirci, quando un medico è di guardia, e arriva il paziente con pancreatite acuta : devo prendere la pressione, gli atti respiratori, la frequenza cardiaca ogni ora o posso vederlo ogni sei ore?

Allora c'è questo studio, che è lo studio di Baltazar che diceva che tanto più estesa è la necrosi tanto è maggiore la probabilità che il paziente muoia. Quindi tanto più è danneggiato il pancreas, tanto più è probabile che il paziente muoia e quindi dovrei fare una TAC, però la TAC va fatta a 48-72 ore, perchè se la faccio troppo precocemente rischio di avere un risultato falsamente negativo. Cioè faccio una TAC a 12 ore e viene fuori un pancreas edematoso, perchè succede questo? Perchè la necrosi ha bisogno di 24-48 ore per manifestarsi da un punto di vista morfologico, quindi l'imaging la identifica solo dopo 48 ore. Quindi fa fatta in seconda o in terza giornata. Spesso vediamo TAC fatte subito perchè il medico ha paura e vuol sapere subito se è una forma lieve o è una forma grave.

La necrosi però da sola non è sufficiente. Questo è quello che succede: edema mortalità <1%, necrosi mortalità 15-20%. Guardate che succede se si infetta questa necrosi. La mortalità all'interno delle forme necrotiche (questo è sempre lo studio italiano) è 40% se si sovrainfetta la necrosi. Questo ovviamente da un punto di vista clinico implica che dobbiamo cercare di prevenire la sovrainfezione della necrosi. Viceversa rimane intorno al 10% se non si sovrainfetta. Guardate se si sovrainfetta da funghi (per esempio una candida) : la mortalità arriva all'80%, diciamo 50-80%. In realtà molti dicono che la sovrainfezione da funghi non è la causa di morte, è che identifica pazienti che sono più immunodepressi e che quindi sono quelli che stanno peggio.

Come si fa a far diagnosi di necrosi infetta? Febbre, brivido, leucocitosi. State attenti, non è detto che l'insorgenza di una febbre di tipo settico sia legata alla sovrainfezione della necrosi. Questo avviene nella maggior parte dei casi. Però possiamo trovare infezioni delle vie urinarie, infezioni polmonari, cioè tutta una serie di patologie che in realtà non hanno nulla a che fare con una necrosi pancreatica. Però è chiaro che in un paziente con una pancreatite acuta necrotizzante in un paziente in cui compare febbre bisogna stare molto attenti. Spesso si infetta il catetere venoso centrale, quindi bisogna stare attenti che non sia un'infezione da Stafilococco o altri gram + legati al catetere. E dal punto di vista prognostico sono stati proposti insieme alla TAC che abbiamo visto tutta una serie di altri score, che io vi faccio vedere ma non voglio che li sappiate.

L'unico modo che avete di monitorizzare questi pazienti è con l'Apache 2 Score.

L'Apache 2 Score è uno score clinico-laboratoristico prevede:

- temperatura
- misurazione della pressione arteriosa
- misurazione della frequenza cardiaca
- misurazione degli atti respiratori
- po2 quindi emogasanalisi
- elettroliti sierici
- leucocitosi
- età del paziente
- storia clinica e comorbidity del paziente

Cioè tutta una serie di fattori che potete rapidamente calcolare. Quindi il consiglio è quando il paziente entra cominciare a prendere i parametri vitali, calcolate l'età del paziente, vedete se il paziente è affetto da patologie cardiovascolari, se ha avuto un infarto, se ha avuto ictus, se ha un'insufficienza renale, cioè una comorbidity che può peggiorare di per sé la prognosi del paziente. Ecco perchè si monitorizza il paziente. Si deve controllare nel tempo quello che succede. Vi ricordo che l'Apache 2 Score è uno score prognostico, è un punteggio che identifica la gravità del paziente in quel momento, quindi ripeterlo per esempio ogni 24 ore significa vedere se il paziente sta andando meglio o se il paziente sta peggiorando. In realtà è quello che facciamo normalmente nella pratica clinica. Però l'Apache 2 Score ha il merito di scalzare il fatto che bisogna considerare quei parametri, alcuni non si modificano, l'età e la comorbidity non si modificano, si modificano i parametri vitali.

Quali sono le **complicanze**?

Polmonare, renali, ematologiche (potete avere anche una CID nei pazienti con pancreatite acuta anche se è abbastanza rara), cardiocircolatorie e metaboliche.

Una sola parola sulle cardiocircolatorie : la pancreatite acuta è maledetta perchè è una sindrome da sovraccarico in cui si verifica una vasodilatazione periferica legata al rilascio di citochine. Quindi voi avete un'ipotensione ma con liquidi mantenuti. Quindi è inutile che continuate a dare liquidi, i liquidi vanno comunque dati, però il problema principale è rappresentato dalla vasodilatazione periferica. E' esattamente quello che succede nello shock settico. Però in che periodi di tempo avete lo shock settico da infezione? Terza quarta settimana, quindi non all'ingresso, all'ingresso avete un shock ipovolemico, legato alle citochine, liberate a causa dell'infiammazione mentre in una fase tardiva avete la stessa cosa ma legata all'infezione.

Quindi noi dobbiamo sapere all'inizio se c'è la necrosi e dobbiamo valutare la multi organ failure, vuol dire gli organi colpiti che possono essere anche più di uno: il rene, quindi dovete valutare la funzionalità renale (la diuresi), la frequenza respiratoria, gli atti respiratori, problema polmonare, dovete vedere il problema circolatorio quindi frequenza e pressione. E vedere nel tempo quello che succede, tenendo presente che in una fase più precoce avete un'assenza di infezione, in una fase a tre quattro settimane vi

compaiono queste alterazioni e dovete andare a cercare un'infezione, perchè è molto probabile che venga trovata. E poi compaiono le complicanze. Quali sono le complicanze? Per esempio c'è un aneurisma. Questo è un vaso sanguigno abbastanza piccolo, che passa dentro la necrosi e vedete che si è formato uno pseudo aneurisma. Questo è pericolosissimo perchè se si apre, e non essendo la raccolta necrotica delimitata da parete, voi avete il rischio che il paziente vi muoia per una anemizzazione improvvisa. Considerate che il paziente è un paziente che è instabile, dal punto di vista emodinamico perchè compaiono tutte quelle alterazioni che vi ho detto prima. Questo è un aneurisma che va embolizzato con una arteriografia, quindi con un catetere che entra generalmente a livello inguinale. Si prende l'arteria e si va poi a embolizzare quella cosa. Ho visto un paziente oggi con anemizzazione, è sceso a 9 di Hb da 14 che partiva, in quinta giornata, dimesso da un altro ospedale, e adesso viaggia ancora a 9 di Hb. Io ho forte sospetto che abbia una fonte di sanguinamento all'interno della raccolta necrotica, quindi farà un angioTAC per vedere se troviamo pseudoaneurismi.

L'altra possibilità è che la necrosi tenda ad evolvere in quella che viene chiamata pseudocisti. Si chiama così perchè è una cisti che però non ha una mucosa di rivestimento, e non ha una mucosa di rivestimento perchè è legata all'incapsulamento della necrosi pancreatica. Le pseudocisti hanno due possibilità di evoluzione : una è benigna, piano piano si riducono e si riassorbono, altre volte invece tendono ad aumentare di volume, e questo è legato a se mantengono o meno una comunicazione con il sistema duttale pancreatico. Se non c'è tendono a riassorbirsi e quindi nel giro di 3-6 mesi anche un anno piano piano si riducono e poi scompaiono. L'altra possibilità è che tendano a ingrossarsi, questo generalmente perchè il pancreas nella fase di pancreatite non produce nulla, ma dopo due tre settimane tende a riprendere la produzione enzimatica, e questo ovviamente comporta l'aumento volumetrico legato al fatto che parte del secreto va a finire dentro la pseudocisti. Quindi bisogna intervenire o per via chirurgica quindi fare una derivazione o per via endoscopica attraverso lo stomaco. Qualche volta si sovrainfetta anche la pseudocisti, cioè nonostante sia incapsulata, all'interno può sovrainfettarsi. E qui invece c'è un'indicazione di trattamento chirurgico, cioè deve essere operato il paziente.

Raramente troviamo anche delle stenosi del colon. Il pancreas è un organo retroperitoneale; quando si infiamma si forma una raccolta necrotica che a volte può scendere verso il basso attraverso le docce parietocoliche e può comportare anche il coinvolgimento del colon che può stenotizzarsi. La stenosi del colon è un evento poco frequente però anche questa va trattata chirurgicamente.

E dopo le complicanze locali l'altra possibilità è che la pancreatite acuta determini una pancreatite cronica. Questa per anni è stata una nostra idea e non ce la accettava nessuno, in realtà noi sapevamo benissimo che se la necrosi coinvolgeva il dotto pancreatico principale. Allora questo è il pancreas con una pseudocisti, quindi qui c'era un'area necrotica, questo è il dotto di Wirsung che è normale a valle (quindi più vicino alla papilla), a monte invece questo è tutto diviso e dilatato. È successo che il processo necrotico ha coinvolto il dotto di Wirsung, quando si è cicatrizzato ha chiuso, ha stenotizzato il dotto di Wirsung, determinando una pancreatite cronica a monte della necrosi. Quello dipende molto se il paziente è sintomatico o non è sintomatico ; se il paziente è asintomatico non facciamo nulla, se il paziente è sintomatico bisogna decomprimere questa dilatazione attraverso un intervento chirurgico.

Questo è un altro caso, anche qui c'è la necrosi, questo che vedete in nero è il dotto di Wirsung che è dilatato (normalmente non si vede o è molto piccolo). È dilatato ed è legato al fatto che c'è una stenosi infiammatoria a livello della testa del pancreas.

Terapia

Cosa facciamo da un punto di vista terapeutico.

Forme lievi edematose : terapia di supporto

Forme severe necrotiche: necessitano di monitoraggio clinico e necessitano di una terapia più aggressiva

(Ripete i parametri dell'Apache 2 score) Queste sono cose che facciamo normalmente nella pratica clinica, cioè noi quando arriva il paziente con pancreatite andiamo a chiedere se è affetto da altre patologie..ecc. Solo che bisogna pensarci: se entra un paziente di vent'anni ha un rischio di per sé, solo perché è giovane, di morire, molto minore rispetto ad un paziente di 80 anni.

Pancreatite lieve

-manteniamo a digiuno il paziente, perché se no verrebbe stimolato un pancreas che comunque è infiammato, è malato (perché però si potrebbe fare l'enterale? Perché dopo il Treitz non c'è più stimolo sulla produzione enzimatica pancreatica, la quale è colecistochinina mediata, che viene prodotta a livello duodenale. Quindi se voi ponete un tubo dopo il Treitz non viene stimolata la produzione di enzimi a livello pancreatico.)

-diamo antidolorifici

-liquidi per via endovenosa (ci aspettiamo che entro pochi giorni il paziente riprenda a mangiare quindi non c'è bisogno di fare terapie nutrizionali (ndr enterali), che vengono invece applicate quando ci aspettiamo che il paziente per un lungo periodo non sia in grado di mangiare)

Pancreatite grave

-manteniamo a digiuno il paziente

-analgesici

-liquidi per via endovenosa (si danno 3-4 litri di liquidi al giorno, stando attenti che il paziente non sia un cardiopatico, se ha una miocardiopatia dilatativa e gli date 4 litri di liquidi quel paziente vi va in edema polmonare, vi ricordo che c'è una vasodilatazione periferica, quindi i liquidi nel terzo spazio aumentano, se il paziente ha già una miocardiopatia dilatativa è chiaro che non potete sovraccaricarlo di liquidi. Cioè tutte le linee guida che vengono fatte, vengono fatte per la malattia in generale, poi devono essere adattate al singolo paziente.)

-terapia nutrizionale, noi preferiamo nelle forme necrotiche utilizzare la nutrizione enterale, che costa meno, impedisce

l'alterazione a livello della mucosa intestinale, quindi non permette la traslocazione batterica (il passaggio di batteri dall'intestino alle raccolte necrotiche)

-antibiotici, qui c'è il grosso problema della sovrainfezione, che abbiamo detto causa un picco di mortalità. Questo ha fatto sì che fino al 2000 si usassero antibiotici a go-go, soprattutto l'Imipenem e cefaloxine, ma l'Imipenem poi ci siamo accorti che condizionava l'insorgenza di funghi perché i carbapenemici dopo 15 giorni hanno un'elevata incidenza di sovrainfezione da funghi. Questo in tutti i pazienti, non solo in pazienti con pancreatite acuta. E non solo, ci sono alcuni lavori, che dicono che fare la terapia antibiotica molto precocemente non serve, perché l'infezione comunque ce l'avete a 3-4 settimane. Quindi conviene aspettare e valutare attentamente il paziente. Quindi la profilassi antibiotica in questo caso non viene più fatta. Ovviamente se noi abbiamo un paziente con una necrosi passiva, gli antibiotici comunque li utilizziamo.

-inibitori di proteasi, cioè un farmaco che è il gabesato mesilato. (si riferisce alla diapositiva) Verona ha sperimentato il farmaco e funzionava, purtroppo ci sono i tedeschi che hanno sperimentato il farmaco e dicono che non funzionava. Per cui in realtà il gabesato mesilato noi lo utilizziamo solo in casi di pancreatite molto grave, parliamo di necrosi massiva, e viene utilizzato generalmente nelle prime fasi di malattia non in fase avanzata. Vi ricordo che in danno da proteasi, danno da infiammazione pura non infetta, la mortalità ce l'avete nella prima settimana, quindi è chiaro che è quello il momento in cui dovete utilizzare degli inibitori di proteasi. Se avete una sovrainfezione e quindi una sepsi è inutile che date gli inibitori di proteasi

-E poi ovviamente il paziente va monitorizzato: pressione arteriosa, pressione venosa centrale (generalmente la centrale viene sempre presa in questi pazienti), ECG, frequenza respiratoria, emogasanalisi. Ogni quanto? Bisogna vedere il paziente come sta. Il paziente che ha una tachicardia a 120 con 40 atti respiratori al minuto, che ha una pressione arteriosa bassa è chiaro che va monitorizzato più strettamente di un paziente che ha dei parametri migliori. Dipende molto quindi dal paziente che avete davanti. E tenete presente che l'emogas analisi serve per vedere lo scambio di ossigeno a livello polmonare, quindi vi dà un'idea del coinvolgimento polmonare. L'altra cosa che va monitorizzata è la creatinina, e quindi vedere l'insufficienza renale. Ovviamente se compaiono delle insufficienze d'organo tanto più numerose sono, tanto più è il rischio che quel paziente lo perdiate.

E vedete qua che compare l'eziologia biliare con la sfinterotomia endoscopica. Ci sono vari studi che dicono che se il paziente ha una colangite, ha un ittero, ha un problema di colestasi importante, va sottoposto a sfinterotomia endoscopica. Cos'è? Si fa una gastroscopia, si va a livello della papilla di Vater, si apre, si taglia con lo sfinterotomo, si mette un cestello di Dormia, che prende il calcolo e lo tira fuori dalle vie biliari. Ci sono studi inglesi della fine degli anni 80 che riportavano che se viene fatta precocemente migliora la mortalità e la morbilità della pancreatite acuta. Poi ci sono stati studi tedeschi che dicevano che non era vero. I tedeschi sono sempre contrari, pubblicano sempre studi negativi. Ad oggi quello che noi facciamo è se il paziente ha colangite o ittero, o mancato aumento degli indici colestasi, sottoponiamo il paziente a ERCP. Magari cercando prima di capire attraverso una ecografia o una risonanza magnetica se ci sono calcoli all'interno della via biliare. Perché il rischio è che faccio una manovra per poi non trovarmi nulla nella via biliare.

E l'altra cosa che vedete comparire è la chirurgia. La chirurgia deve essere fatta quando c'è una sovrainfezione delle raccolte. Purtroppo ci sono dei pazienti che vanno male, cioè nonostante tutti i presidi terapeutici peggiorano, e allora la chirurgia viene fatta per due motivi.

Uno per ridurre la tensione addominale. Può essere utilizzata nei pazienti in cui c'è una sindrome compartimentale cioè l'addome si distende troppo, c'è un aumento della pressione intraaddominale. La chirurgia serve quindi uno a decomprimere l'addome. Due a togliere materiale necrotico, nel tentativo di ridurre la produzione e l'emissione in circolo di citochine infiammatorie. Qui però non c'è un'evidenza clinica accettata da tutti. Quello che posso dirvi è che se la sfinterotomia endoscopica è indicata quando c'è un calcolo o comunque una colestasi la chirurgia deve essere fatta quando c'è una sovrainfezione delle raccolte (che viene diagnosticata attraverso una TAC o attraverso un prelievo con una citologia delle raccolte con cui si vede che sono presenti all'interno certi batteri).

PANCREATITE CRONICA

Se la caratteristica della pancreatite acuta è la necrosi e comunque l'edema, quindi fenomeni dal punto di vista anatomopatologico acuti, nella pancreatite cronica siamo in un quadro che è completamente diverso. Oltre all'infiltrato infiammatorio, che sarà però un infiltrato infiammatorio cronico, avete fibrosi, quindi fenomeni di riparazione del tessuto ghiandolare, possono comparire calcoli (la presenza di calcoli indica una cronicizzazione del processo) e ovviamente quello che interessa di più sul piano clinico cioè la perdita di tessuto esocrino e la perdita di tessuto endocrino. Chi soffre di pancreatite cronica ha problemi di digestione, per carenza della secrezione esocrina, e di diabete per carenza della produzione endocrina. Diabete che è un diabete classificato come 3c. Quindi non diabete di tipo 1 giovanile, non diabete di tipo 2 dell'adulto, ma di tipo 3, cioè altro tipo. C perché è quello legato al pancreas. Perché è diverso da tutti gli altri? Perché è un diabete che viene trattato come il diabete 1 e 2 ma il problema di questo diabete pancreatogenetico è che mancano gli ormoni controregolatori, cioè quello a cui bisogna stare molto attenti è non mandare il paziente in ipoglicemia perché mancando il glucagone c'è rischio che debba essere utilizzata una glucosata o comunque zuccheri anche per periodi piuttosto lunghi, e questo dipende da che tipo di insulina avete utilizzato. Se avete utilizzato una rapida per 4-6 ore, se avete utilizzato un'intermedia per 12 ore, se per caso avete utilizzato una lenta o un'ultralenta avete bisogno di 24 ore, quindi il paziente deve continuare a mangiare perché altrimenti continua ad andare in ipoglicemia. Quindi bisogna stare molto attenti anche perché il paziente ha anche un problema di malassorbimento. Quello che può succedere per esempio è che il paziente mangia normalmente, quello che mangia tutti i giorni, si dimentica di prendere gli enzimi digestivi (quando c'è un'insufficienza esocrina diamo degli enzimi digestivi per bocca, nome commerciale Creon), quindi si fa le stesse unità di insulina. Il problema è che non assorbe nulla di quello che ha mangiato perché gli mancano gli enzimi digestivi e quindi va in ipoglicemia. Quindi sono pazienti che necessitano di essere ben informati sul problema che hanno, come devono comportarsi e sulle terapie che stanno facendo.

Lezione di Gastroenterologia del 15/10/2013 (1)

Sbobbinate: Elisa Schiavone

Revisore: Simone Ferraro

Lezione del prof. Luigi Benini (ultima mezz'ora: prof. Gabrielli)

LA MALATTIA PEPTICA

Parleremo oggi della malattia peptica: in realtà faremo due pezzi di lezione diversi, uno parlando sistematicamente delle patologie legate all'esagerata produzione di acido, poi si parlerà della pratica endoscopica, metodologia diagnostica che è parte integrante della gastroenterologia.

Che cosa intendiamo con patologia peptica?

Gruppo di malattie e lesioni della mucosa esofago-gastroduodenale accompagnate dalla presenza di acido, in cui quindi è fondamentale il ruolo dell'HCl. Avevamo accennato la volta scorsa della malattia da reflusso gastro-esofageo; oggi parleremo di più della patologia peptica, della gastrite erosiva e di altre forme di gastrite un po' meno frequenti.

Prima di parlare di questo – visto che è un argomento che va molto di moda – io parlerei del perché noi dobbiamo avere l'acido nel nostro stomaco, considerando che si tratta di una sostanza pericolosa, concentrata in una zona del corpo molto centrale vicino ai grossi vasi, al cuore, alla pleura, separata dal nostro "io profondo" (!) solamente da un monostrato di cellule epiteliali, e quindi con il rischio che quest'acido possa prendere il sopravvento e andare a causare danni.

Dobbiamo pensare al perché di questo, sapendo che è un meccanismo di secrezione altamente conservato nel corso dell'evoluzione – troviamo già uno stomaco funzionante nei dinosauri! – sono passate decine e decine di milioni di anni, vuol dire che c'è un senso in tutto ciò! Il fatto di quanto sia importante nel nostro organismo la presenza di acido in quella posizione e in quelle certe dosi, viene ulteriormente confermato dall'accuratissimo controllo nervoso, chimico e ormonale di questa secrezione. Capire perché c'è l'acido in quella posizione secondo me viene reso molto bene dalla storia del varano, che tutti voi penso conosciate: voi sapete che questo animale, abbastanza stupido, caccia in un modo molto intelligente, cioè si nasconde, aspetta che arrivi il cervo poi salta fuori, gli dà un "morsicone" e poi per giorni e giorni lo segue, sapendo che i microbi che ha in bocca il varano in breve tempo causeranno una setticemia che ammazzerà il cervo, aspetta e poi va a mangiarsi il cervo morto di setticemia.

Questo per darvi un'idea di quanti microbi ci possono essere in tutta una serie di animali, e perché noi dobbiamo in questa maniera proteggere il nostro ambiente interno da tutti questi microbi. Quindi voi capite bene come sia importante che tutto il cibo che noi mangiamo sia costretto a tuffarsi in questo ambiente acido dove i microbi vengono sterminati e voi sapete che se all'interno dello stomaco e nella saliva c'è una quantità enorme di microbi e anche nel colon (1/3 delle nostre feci sono costituite da microbi, 10^8 per grammo di feci), invece nell'ileo e nel digiuno i microbi presenti sono dell'ordine delle centinaia, cioè c'è stato un efficacissimo controllo della loro produzione da parte di quest'acido.

Invece dal tempo del dinosauro e del varano tutto questo è cambiato, perché per tutta una serie di motivi c'è stato un aumento della produzione di acido. Perché l'*Helicobacter* è in fase di rapido calo, perché noi mangiamo tanti cibi iperproteici e ipercalorici dotati di un'alta capacità di stimolare la secrezione di acido, perché è aumentata l'obesità, condizione in cui si verifica un aumento della produzione di acido. Allo stesso momento c'è una non-necessità di acido a causa dell'aumentata igiene orale e del crollo della concentrazione di batteri nel cibo, legato ad un utilizzo sempre maggiore di frigoriferi e alle metodiche di sterilizzazione del cibo industriale. Ciò ha fatto cadere la necessità del nostro organismo di produrre acido per bloccare questi microbi. Tutto questo ci spiega perché c'è un aumento rispetto alle nostre reali esigenze di acido, e questo porta ad una serie di conseguenze, ad esempio l'ulcera peptica.

Dopo questo breve preambolo, se vogliamo di carattere "filosofico", a questo punto io inizierei a parlarvi di quella che è l'ulcera peptica: è una soluzione di continuo della mucosa (come dicono gli inglesi "boose"-credo, NdR) la mucosa è bagnata dall'acido, probabilmente non è sempre vero, ma è quasi sempre vero, che se non c'è acido, non c'è l'ulcera. Si sa adesso che possono esserci rari casi di ulcera anche in pazienti con un gastrite atrofica cioè in pazienti con una completa acloridria, anche se questo è molto più raro.

La mucosa deve anche venire a contatto con pepsina che si attiva: questo vuol dire che la pepsina per essere dannosa per l'epitelio superficiale, dev'essere immersa in un ambiente acido quindi $\text{pH} < 4$. E per definizione ci dev'essere uno squilibrio tra quelli che sono i fattori aggressivi e i fattori difensivi della mucosa. Questo ci dice come dobbiamo intervenire per curare queste ulcere.

Da un punto di vista istologico, è presto detto: c'è un difetto necrotico della mucosa che viene esteso a superare la muscolaris mucosae, e a penetrare la sottomucosa e addirittura in certi casi (per fortuna più rari) attraversarla del tutto causando una perforazione. Ci possono essere delle lesioni più superficiali, per cui che si limitano al di sopra della muscolaris mucosae che sono le tipiche erosioni. Lo vediamo qui: vedete l'epitelio superficiale, i vari strati, la muscolare propria, questa è la muscolaris mucosae, e vedete questo buco che rappresenta l'ulcera, buco che macroscopicamente voi vedete così, e questo è l'aspetto endoscopico. Sapendo che l'ulcera duodenale è quasi sempre presente a livello del bulbo: perché? Non so dirvi perché di solito sia nella faccia anteriore, probabilmente per problemi dell'irrorazione sanguigna di queste zone, si dice che arrivi meno sangue quindi sono meno efficaci i sistemi difensivi. Quello che posso dirvi è che se voi vedete qui, nella papilla dove sbuca il pancreas, che è quella che vi porterà fuori una grossa quantità di bicarbonati in grado quindi di neutralizzare l'acido, capite che il punto più a rischio, dove arriva l'acido senza essere neutralizzato se non dal cibo, è nella parte alta cioè nel bulbo.

Lo stesso meccanismo della formazione di queste alterazioni, può avvenire anche per quanto riguarda l'ulcera gastrica - che adesso sta guadagnando un po' di posizione, una volta era molto più rara dell'ulcera duodenale - ulcera che può essere benigna o maligna - cioè essere un cancro che viene eroso dall'acido quindi si forma un buco ma in realtà sotto c'è un cancro che continua

ad andare avanti - può essere invece benigna, queste hanno la patogenesi molto simile a quelle duodenali e si localizzano soprattutto a livello dell'angulus cioè nel punto in cui il corpo dello stomaco cambia bruscamente direzione per andare a formare l'angolo, plica che è un punto di repere fondamentale per l'endoscopista.

Detto questo, vediamo cosa si diceva una volta dell'ulcera peptica: vi dico subito che questo è quello che voi dovete memorizzare ma non è affatto detto che questo sia sempre vero. Molto spesso ci sono dei pazienti che hanno dei sintomi abbastanza atipici, fanno magari la gastroscopia perché hanno avuto qualche parente che ha avuto un cancro e vogliono assicurarsi di non averlo, e viene fuori che c'è un'ulcera, e i sintomi che sono presenti non sono così chiari come parrebbe dalla vecchia clinica, quando una volta uno andava a studiare i pazienti solo perché c'era un forte evidenza clinica della presenza dell'ulcera.

Tipico dell'ulcera si diceva che c'erano lesioni ed una sintomatologia che non erano costantemente presenti, erano qualcosa che ricorreva nel tempo. Voi sapete che l'ulcera dovrebbe essere una lesione continua che ha poca tendenza a guarire in realtà sappiamo che questo non è vero: ha una grossa tendenza a guarire ma anche una grossa tendenza una volta guarita a recidivare. C'è un dolore, in sede di solito epigastrica, spesso in rapporto con l'assunzione di cibo: quello che si diceva, e che non è sempre vero, è che di solito l'ulcera duodenale è caratterizzata da dolore, da senso di buco allo stomaco, o di fame dolorosa, il paziente mangiava e il dolore passava. È un dolore legato alla presenza di acido, col pasto quest'acido viene neutralizzato e il dolore passava, salvo poi il ripresentarsi a distanza dal pasto. Il dolore, soprattutto per certe ulcere gastriche, è un dolore invece che aumenta subito dopo il pasto, poi di nuovo tendeva a passare e a distanza di un paio d'ore dal pasto tornava fuori. Quello che interessa è che ci sono dei cicli di riacutizzazione a durata variabile, spesso più frequenti nei cambiamenti delle stagioni, cioè in primavera e autunno e non so motivarli perché la secrezione di acido dallo stomaco non varia con le stagioni, non so quindi perché l'ulcera varia con le stagioni. E si diceva, adesso per fortuna avendo scoperto l'*Helicobacter* e essendo in grado di eradicare questo batterio non è più necessariamente vero, che una volta che a uno era stata trovata un'ulcera, il paziente sarebbe stato ulceroso per sempre ("semel ulcerosus, semper ulcerosus"). Invece, quello che adesso succede con la colite ulcerosa è che io sono in grado di intervenire per bloccare quella riacutizzazione, ma se sospendo le cure, la colite ulcerosa si riattiva. Una volta, questo si applicava anche per le ulcere: una volta che uno aveva l'ulcera, avrebbe avuto la tendenza a recidivare negli anni. Ora, con la possibilità di eradicare l'*Helicobacter*, questo non è più vero se non in una piccolissima percentuale di casi. Si diceva che l'ulcera peptica fosse legata all'alimentazione: non è vero. Si diceva che fosse legata allo stress, come una tipica malattia psico-somatica, personalmente non so molto cosa voglia dire "psico-somatico", posso dirvi che uno sente di più i sintomi se è stressato, se io somministro dell'acido in esofago e gli faccio passare davanti delle figure rilassate, questa persona non lo sente, se gli faccio passare davanti delle figure con volti tesi e preoccupati la persona sente l'acido, per cui con questo termine intendiamo forse che il paziente sente di più, ma non è che gli venga di più l'ulcera perché è stressato.

La malattia peptica ha avuto una serie di spiegazioni negli anni: una volta si diceva che c'era un'esagerata concentrazione di acido e di pepsina, per cui si sono messi a punto farmaci che curavano la riacutizzazione ma non la malattia in sé. Poi si è scoperto il ruolo dell'*Helicobacter*; in effetti con la terapia eradicante si è resa molto più rara e molto più breve questa malattia. Adesso si sa che il problema maggiore probabilmente sta diventando l'uso dei FANS: con l'invecchiare della popolazione, con il fatto che sempre più spesso ci sono problemi articolari, l'uso dei FANS ha avuto un'esplosione tanto da diventare uno dei principali fattori di spesa nei Paesi avanzati. Tra questi ci sono anche gli inibitori di pompa (PPI) di cui parliamo oggi, e i farmaci anti-ipertensivi che nei Paesi occidentali sono le maggiori fonti di spesa.

Soprattutto nell'ulcera duodenale, ci sono una serie di **fattori aggressivi**, che derivano dal fatto che in questi pazienti c'è un aumento del volume delle cellule secernenti dello stomaco, e quindi aumenta sia la produzione di acido, sia la produzione di pepsina, sia l'aumento del pepsinogeno che troviamo nel sangue e che può essere dosato.

Esistono anche tutta una serie di **fattori protettivi**, che sono di solito estremamente efficaci. C'è un film molto sottile di muco che riveste lo stomaco, all'interno del quale viene secreto il bicarbonato, il quale diffonde progressivamente attraverso questo strato di muco, venendo a contatto con l'acido che invece diffonde dal lume verso l'epitelio – si incontrano e reagiscono tra di loro e quindi il bicarbonato è in buona parte in grado di proteggere lo stomaco. Ci sono tutta una serie di meccanismi molto fini di raccordo tra cellula e cellula che impediscono la diffusione dell'acido verso la parte sierosa dello stomaco; ma soprattutto c'è una elevatissima capacità di replicazione delle cellule, infatti queste sono in grado in tre giorni di rigenerarsi, anche se vengono completamente danneggiate dall'acido, ci sono cellule nuove che vanno a rimpiazzare le perdite. Infine, la circolazione sanguigna della sottomucosa aiuta a rimuovere gli idrogenioni che si sono diffusi e i bicarbonati.

Quello che si sa nell'ulcera duodenale è che c'è un'aumentata secrezione basale e notturna (motivo per cui spesso i pazienti si svegliano di notte per questi loro sintomi) ed era una delle ipotesi che erano state fatte e che ancora vengono fatte nei pazienti che nonostante le terapie adeguate continuano ad avere un'ulcera che persiste è che con gli inibitori di pompa noi controlliamo abbastanza bene la secrezione stimolata dall'acido non quella stimolata dal vago tipo quella basale tipo quella notturna (non molto chiara la sintassi, NDR). C'è un aumento della massa secretoria, c'è l'*Helicobacter* che produce una serie di citochine e di TNF che fanno sì che vengano stimulate una serie di cellule endocrine e di cellule G soprattutto produttrici di gastrina che fanno aumentare la secrezione di acido e bloccano la secrezione della somatostatina sempre a livello della mucosa che invece è quella che induce la secrezione di acido.

Quando ero giovane io, questi erano gli studi che venivano fatti che dimostravano che nei pazienti ulcerosi rispetto a quelli normali c'era un aumento della secrezione acida dello stomaco e che c'era soprattutto un aumento della capacità di secernere quando lo stomaco era stimolato a secernere il massimo. Voi vedete bene come – sì, la media sarà anche diversa – che c'è un'ampissima sovrapposizione di valori tra i pazienti che non hanno l'ulcera e i pazienti che invece avevano l'ulcera. Quindi non è solo quella la causa del problema che questi pazienti hanno.

L'ulcera gastrica ha qualche aspetto leggermente diverso: l'ulcera avviene soprattutto nell'antro: questo è interessante se pensate che l'antro è la parte del nostro stomaco nel quale è minore la produzione di acido, vuol dire che c'è qualche meccanismo diverso. Oppure si può verificare al confine dell'antro, dove sono presenti cellule parietali (che producono acido); possiamo vedere delle ulcere anche nelle parti prossimali dello stomaco ma soprattutto è nei pazienti che hanno una gastrite atrofica e che hanno quel particolare tipo di flogosi di cui parleremo poi che è la cosiddetta metaplasia intestinale. In questo tipo di ulcere è aumentato il pepsinogeno II, che è proprio prodotto nell'antro.

Cosa vuol dire tutto questo? Che le ulcere che troviamo nell'antro hanno una fisiopatologia pure legata ad un'aumentata secrezione di acido, quindi simili alle ulcere duodenali. Ulcere duodenali: producono troppo acido; anche le ulcere antrali hanno la stessa fisiopatologia.

Le ulcere gastriche prossimali (corpo e fondo) sono di solito associate all'iposecrezione e quando l'endoscopista vede un'ulcera a questo livello ha i capelli che gli diventano bianchi – nel senso che sono delle ulcere che possono in realtà non essere delle vere ulcere, ma possono essere dei cancri. Quando uno trova un'ulcera del fondo deve mettersi sempre in allerta perché potrebbe non essere la solita ulcera.

Voi sapete che la storia delle ulcere è stata brutalmente modificata con la storia dell'*Helicobacter*: microbo a spirale, flagellato che non sappiamo di preciso come si trasmettano nel senso che sembra che ci siano degli ospiti che possono in qualche maniera contaminare i vegetali crudi e a questo punto avviene una contaminazione delle persone che possono poi a loro volta trasmettere l'infezione ad altre persone. Tanto per dirvi una cosa che vi riguarderà, si dice che quando voi sarete medici e dovrete mettere sondini o dovrete andare a guardare nella gola di un paziente, sappiate che sarete ad alto rischio, se il paziente vi starnutisce in faccia, che vi prendiate l'*Helicobacter*. (Ribadisce lo stesso concetto, NdR)

Altra cosa: ci sono tutta una serie di dimostrazioni, di infezione degli animali e dell'acqua superficiale, e di nuovo il paziente può beccarsela. In tempo di guerra, non c'erano alimenti omogeneizzati per i bambini, e quello che le mamme facevano era di prendere il prosciutto e di masticarlo prima di darlo ai bambini, e in quel periodo ci fu un boom di infezione da *Helicobacter*, in parte anche perché in quel momento l'igiene collettiva era chiaramente crollata.

L'*Helicobacter* è comunissimo e adesso sta crollando come incidenza, ma si diceva che fosse presente comunque in un terzo della popolazione; non è affatto detto che tutti questi *Helicobacter* fossero dannosi, ce ne sono tanti che contengono sostanze che facilitano la colonizzazione dello stomaco. Ad esempio l'ureasi, che permette a questi batteri di neutralizzare l'acido che può arrivare a danneggiarlo: una volta che si è infilato al di sotto del muco, produce ammoniaca che è neutra e quindi contribuisce a neutralizzare l'acido. Non è un fattore di danno all'organismo, è un fattore di protezione per l'*Helicobacter*, per riuscire a vivere in quell'ambiente così ostile, che è lo stomaco degli animali.

Ci sono però altre sostanze che inducono danno tissutale, e sono quelle che caratterizzano quella porzione di *Helicobacter* che sono in grado di causare una gastrite importante tanto da causare l'ulcera.

Io personalmente ho qualche dubbio sull'opportunità che è stata perseguita anche da molti a livello dei paesi del terzo mondo di trattare con antibiotici tutte le persone che hanno l'*Helicobacter*, anche perché molto probabilmente tanti degli *Helicobacter* che noi andiamo ad eradicare non sono gastrolesivi. C'è stato un periodo per cui in Cina tutte le persone che presentavano dispepsia venivano trattati con l'eradicazione dell'*Helicobacter* e l'effetto sulla dispepsia di questa eradicazione era nullo. Sarebbe stato il caso di identificare i batteri maggiormente gastrolesivi, anche se questo è difficile da fare su larga scala.

L'*Helicobacter* è associato con tutta una serie di patologie:

- Gastrite cronica
- Ulcera peptica (solo una minima parte dei soggetti che hanno l'ulcera non hanno l'*Helicobacter*, e questo vale soprattutto per l'ulcera duodenale)
- Metaplasia gastrica, che è una forma particolare di metaplasia, molto frequente e ben dimostrata – una percentuale di queste può evolvere verso una displasia della mucosa gastrica e alcune verso il carcinoma dello stomaco

Indica delle immagini istologiche di mucose gastriche

- Paziente normale
- Paziente con gastrite diffusa abbastanza superficiale
- Paziente con gastrite e cellule che tendono alla colorazione bluastra – non sono le solite cellule che producono muco, una minima parte di queste progrediranno verso la gastrite atrofica

Mi interessa farvi notare, che dei diversi tipi di gastrite, quella antrale è legata alla presenza di *Helicobacter*. Quella del corpo/fondo, soprattutto alta, non è legata alla presenza di *Helicobacter* ed è un po' più rischiosa; la gastrite atrofica multifocale infine, spesso è legata alla presenza dell'*Helicobacter*. Parlando di queste forme di gastrite, che spesso sono il gradino attraverso il quale si passa per poi arrivare all'ulcera, io ci terrei con voi a sfatare una serie di dicerie. Quando un paziente ha bruciore, spesso si dice che soffre di gastrite: io spero che sia qualcosa che diranno i pazienti, che voi mai direte. Questo perché la gastrite di solito è asintomatica: l'entità anatomico-patologica non causa sintomi, non causa dolore, non causa pirosi. Sono tutte cose che richiamano più la presenza di un reflusso piuttosto che di una gastrite. La gastrite non è correlata con quello che uno mangia: ci può essere la persona che se mangia certi tipi di alimenti può percepirla indigesti, ma non è che quel certo tipo di alimento gli abbia causato la gastrite.

Può essere associata alla presenza di sintomi dispeptici, ma è in una minima percentuale dei casi, e non è affatto detto che uno che abbia la dispepsia ce l'abbia perché ha la gastrite: può esser semplicemente che il gruppo di pazienti che hanno la dispepsia si sovrapponga a un'altra popolazione affetta da gastrite. Solo quelli con la dispepsia verranno studiati con l'endoscopia e quindi si troveranno che alcuni hanno la gastrite ma noi non sappiamo quanto è presente questa nella popolazione normale. Studi fatti in paesi nordici, soprattutto in Finlandia, dimostrano che è comunissima anche in pazienti del tutto asintomatici.

Le forme atrofiche sono quelle più a rischio di andare incontro a trasformazione neoplastica. Insisto su tutta una serie di leggende: l'ulcera peptica non è legata all'assunzione di cibi piccanti, allo stress! Malattia psico-somatica? È una leggenda! Il caffè fa venire l'ulcera? No, aumenta la secrezione di acido, quindi se uno ha l'ulcera presenterà più sintomi, ma non è lui che causa la gastrite o l'ulcera. Cibi acidi come limoni o arance fanno venire l'ulcera? No! Causano sintomi in pazienti che hanno l'ulcera ma non sono dannosi di per sé! Se voi pensate al loro pH è comunque meno acido dell'HCl dello stomaco. Il pomodoro può causare sintomi, ma non causa senz'altro l'ulcera.

Certe forme di gastrite, indotte dall'*Helicobacter*, espongono ad un aumentato rischio di cancro ed è la base per cui, anche se manca una dimostrazione formale che da un'infezione con questo batterio si possa arrivare al cancro, e anche se manca la dimostrazione formale per cui, eradicando l'*Helicobacter*, il cancro venga ridotto, ma ci sono evidenze statistiche tali da dire attenzione, la frequenza di H. nella popolazione si associa con aumentata incidenza di cancro.

Gli studiosi dell'H. per anni su questa base hanno detto bisogna eradicare tutti i pazienti con H. perché così riduciamo il rischio di cancro. In effetti così qui da noi l'incidenza sta calando, anche se non esistono studi che dimostrino che questo sia vero. A me ha fatto molta impressione uno grossissimo studio fatto in Cina in una zona ad elevatissima incidenza di cancro una quindicina di anni fa nel quale hanno preso diecimila soggetti, dimostrando microscopicamente che ora presente l'H. Metà li hanno eradicati, metà no. Li hanno poi seguiti endoscopicamente, in dieci anni di follow-up. Conclusione: l'incidenza del cancro nei due gruppi era uguale. Allora quegli studiosi che sostenevano l'eradicazione per ridurre l'incidenza, sostennero che forse si era intervenuto troppo tardi, che era già avvenuta trasformazione nelle cellule. Questa è tuttavia solo un'ipotesi, non abbiamo nessuna evidenza che, se si tratta la popolazione per eradicare l'H., si fa crollare l'incidenza di cancro. Immaginate che costo ci vorrebbe per ricercare nei bambini del Terzo Mondo la presenza dell'H. e poi trattare tutti gli infettati con terapia antibiotica. Penso che abbiamo problemi sanitari più pressanti di questo, a d esempio la diarrea cronica, che causa molti più morti nella popolazione, che non la semplice presenza del cancro gastrico.

Gastrite atrofica autoimmune del fondo: reazione autoimmune contro antigeni delle cellule parietali, questo fa sì che queste cellule vengano ad assumere un aspetto simile a quello delle cellule dell'antro, dando luogo ad una metaplasia pseudo-pilorica oppure un quadro di metaplasia intestinale e ancor di più, andando avanti negli anni, si arriva ad una completa atrofia della mucosa.

Parla di una paziente ricoverata in reparto: aveva una serie di problemi autoimmuni (tiroidite autoimmune, celiachia) unitamente alla presenza di anticorpi anti-cellule parietali gastriche e questo fa sì che la persona non sia più in grado di secernere adeguatamente né l'acido né il fattore intrinseco che sono necessari per il normale assorbimento della vitamina B12 e quindi per la normale produzione dei globuli rossi e dei globuli bianchi. Questa paziente era infatti arrivata ad avere un volume eritrocitario che invece di essere compreso tra 80-95 fL era arrivata ad avere un volume di 125 fL! Questo vuol dire che aveva una completa atrofia gastrica, anche se lei non aveva nessun sintomo digestivo. Quindi le si somministra vitamina B12, ma di tanto in tanto un'occhiatina allo stomaco dobbiamo dargliela perché può essere a rischio anche in assenza di sintomatologia.

Gli anticorpi anti-cellule parietali gastriche sono facilmente dosabili, avranno poi elevati valori di gastrina, non perché abbiano la Zollinger-Ellison, cioè un tumore che produce gastrina e va a stimolare lo stomaco, ma semplicemente non avremo più cellule in grado di secernere acido e quindi i meccanismi di secrezione verranno stimolati a funzionare al massimo. Conclusione: quella persona può essere anche ad aumentato rischio di avere un particolare tipo di tumore dello stomaco, che sono i cosiddetti carcinoidi (tumori a cellule enterocromaffini) che sono quelli che producono gastrina perché queste cellule non vengono più inibite dalla presenza di acido e quindi verranno stimolate a riprodursi in maniera disordinata arrivando potenzialmente alla metaplasia.

Quello che volevo mostrarvi è come l'incidenza di H. sia molto elevata, arriva al 100% in certe popolazioni (es. i neri degli USA), è maggiore in età avanzata, nei maschi va aumentando molto più lentamente. Il risultato è che la prevalenza percentuale dei pazienti che sono sieropositivi aumenta in Francia, in Australia e in Inghilterra al massimo fino al 40%, vuol dire che nella loro vita sono arrivati prima poi a contatto con l'H. ma raggiunge quasi il 100% in tutta una serie di popolazioni e di paesi sottosviluppati o tropicali (es India, Arabia Saudita...). la cosa positiva è che la percentuale sta calando progressivamente negli anni e questo fa sì che cali l'incidenza delle ulcere (gastriche, ma soprattutto duodenali), tanto che una patologia che ai miei tempi era di riscontro quasi quotidiano adesso è diventata un'assoluta eccezione.

L'altra cosa che ci tengo a sottolinearvi è quella che è la probabilità di recidiva dell'ulcera nei pazienti che siano stati eradicati e quelli che non siano stati eradicati: qui, è solo a un anno dall'eradicazione, ma voi vedete che se il paziente è eradicato (linea gialla) la probabilità che entro l'anno torni fuori l'ulcera è estremamente ridotta. Se un paziente non è eradicato, la probabilità che ritorni l'ulcera aumenta fino al 40%. Questo vuol dire che noi con l'eradicazione abbiamo modificato la storia naturale di questa malattia.

Detto questo, pochi minuti per dirvi come noi facciamo diagnosi di presenza di H., che può essere fatta se un paziente per i fatti suoi deve fare la gastroscopia, andando a cercare l'H., meglio se su popolazioni particolari, sulle biopsie. Sappiate che normalmente l'h. è concentrato nell'antro e quindi una biopsia fatta a questo livello ha grosse probabilità di trovare l'H. Nel momento in cui io tratto l'H. con sostanze tipo inibitori di pompa, che bloccano l'acido, l'H. si diluirà in tutto lo stomaco, e quindi una singola biopsia ha meno probabilità di andare a dimostrare la presenza dell'H. l'altro sistema è andare a misurare se questi pazienti hanno a livello dello stomaco microbi che producano ureasi. Terza cosa è andare a ricercare la presenza dell'antigene nelle feci, vado a misurare sostanze che io so essere presenti nell'Helicobacter. L'urea breath test, che dovrebbe essere il test più raffinato, però anche di gran lunga più costoso dei tre metodi, per cui secondo me va riservato a casi abbastanza particolari, è basato sulla somministrazione di una piccola quantità di urea che abbia come atomo di carbonio il C13, isotopo stabile non radioattivo del carbonio. In presenza di H., l'urea viene trasformata dal batterio in ammoniaca: in fase di liberazione di queste due molecole di ammoniaca, si libererà anidride carbonica, che conterrà il carbonio marcato, e ci sono quindi degli spettrofotometri che sono in grado di misurare nel respiro se c'è una presenza esagerata di anidride carbonica marcata e di quanto aumenta, e questo rivela la presenza del microbo nello stomaco in grado di produrre ureasi (potenzialmente c'è solo l'H.).

Come facciamo la diagnosi di ulcera peptica?

Inizialmente valutiamo la sintomatologia, e iniziamo a sospettare che quel paziente possa avere un'ulcera, e quindi decidiamo, se la probabilità è talmente elevata e i sintomi sono talmente elevati da richiedere di procedere. Se ci sono degli altri precedenti clinici, di pazienti che abbiano avuto sanguinamento digestivo dopo avere preso dei FANS, al minimo sintomo che possa avere io posso decidere di procedere. Se ci sono dei fattori di rischio per avere l'ulcera tutto questo deve servire per decidere quando e come procedere con l'endoscopia, come vi dirà poi il dott. Gabrielli. Fattori di rischio voi tutti li conoscete, io voglio sperare che voi non siate fumatori, se vi vedo fumare posso eventualmente sbattervi la testa contro il muro, non ritengo accettabile che dei medici possano fumare, sapendo tutto quello a cui vanno incontro. (Digressione su il primario di pneumologia dei suoi tempi, fumatore incallito poi morto di cancro al polmone: il problema è anche l'impatto delle abitudini di un medico sui pazienti!)

Quello che voglio sottolinearvi, è che il 50% dei pazienti che hanno sintomi suggestivi di ulcera, non hanno nessuna lesione (dispepsia simil-ulcerosa). Almeno il 5% delle ulcere, apparentemente benigne, in realtà non sono ulcere, sono cancro. O uno ci pensa e mette in allarme il paziente, oppure può pensare che sia guarita e tranquillizzare il paziente, invece dopo un anno questi è spacciato.

La diagnosi di ulcera peptica, quindi, è solo endoscopica. Posso solo sospettarla, ma la diagnosi non è che endoscopica. Tenete presente che anche le metodiche radiologiche non vanno bene, perché se io ho uno stomaco pieno di bario, e vedo una parte in cui c'è una piccola nicchia ulcerosa, e la vedo facendo girare il paziente di fianco, posso avere il sospetto che ci sia un'ulcera. Ma se la vedo di fronte, la quantità di bario che c'è nello stomaco mi copre questa piccolissima quantità in più che c'è in questa posizione, quindi la radiologia non è adeguata per confermare o negare la presenza di ulcera, non è adeguata per dirvi se quell'ulcera è benigna o c'è un cancro ulcerato.

Le biopsie delle ulcere sono necessarie in caso di ulcera gastrica o nel caso di ulcera duodenale.

Cosa devo fare con la terapia: devo fare cicatrizzare l'ulcera, prevenire ricorrenze e complicanze. Come lo faccio?

- Cicatrizzazione: PPI a dosi piene, 4-6 settimane. Contemporaneamente vale la pena di partire con l'eradicazione, visto che quest'ultima passa attraverso anche un blocco dell'acidità dello stomaco, già che ci sono parto anche con quello

- Prevenzione delle recidive: PPI dosi dimezzate, lungo termine, indicata solo nei pazienti nei quali non ci fosse l'H., in presenza di ulcera, oppure pazienti che avevano avuto un decorso particolarmente severo della loro ulcera, se no, adesso come adesso è talmente basso il rischio delle recidive che una volta eradicata e curata quell'ulcera non vale la pena imbarcarci nel mantenimento (credo, NdR)

Io so che voi di inibitori di pompa ne sapete più di me, vorrei buttarvi lì solo un paio di punti molto rapidi. Esiste tutta una serie di prazoli, che sono sostanzialmente equipotenti. Vuol dire che se io do una dose massima, il punto di inibizione a cui arrivo è sempre quello - dev'essere però un'inibizione massima ottenuta con quel prazolo. A me fa sempre effetto vedere che viene messa come dose standard di omeprazolo 20mg, e quella di esomeprazolo, che è un costituente dell'omeprazolo (credo, NdR) che però è più attivo, viene meno inibito dal fegato, viene considerata standard la dose di 40 mg. Chiaramente non può esserci lotta tra una dose di 40 mg di esomeprazolo e una dose più bassa di un farmaco meno potente (credo intendesse più, NdR). Senz'altro vi dimostro che nei casi particolarmente severi questo esomeprazolo 40mg funziona più dell'omeprazolo 20mg, ma se io arrivo ad un dosaggio adeguato tutti sono estremamente efficaci.

Io voglio farvi notare solo una cosa dal mio punto di vista, l'omeprazolo 10mg è un placebo: o uno dà una dose efficace, anche perché l'omeprazolo è già dimezzato rispetto agli altri farmaci. Quindi la dose efficace per il mantenimento è:

- Pantoprazolo: 20mg
- Lansoprazolo: 15mg
- Rabeprazolo: 10mg
- Eesomeprazolo: 20mg

Voglio sottolinearvi una cosa dal mio punto di vista molto importante: questi inibitori di pompa cosa sono? Sono dei profarmaci inattivi: si attivano e diventano efficaci solo se, prima di essere stati eliminati (succede molto rapidamente, è una questione di ore), arrivano all'interno del corpo in una zona estremamente acida. A questo livello, vengono attivati e possono funzionare.

Questa per me è una bellissima immagine, tanto per farvi ricordare questo punto, di un ratto a cui hanno iniettato dell'omeprazolo radioattivo e dopo un minuto lo hanno ucciso, tagliato a fette L e messe sulla pellicola radiografica e vedete tutto il ratto che è radioattivo. L'omeprazolo si è quindi diffuso in tutto il suo organismo. Hanno fatto la stessa cosa dopo 24 ore, iniettando l'omeprazolo radioattivo ad un altro ratto, dopo 24 ore ammazzano il ratto, lo tagliano a fette e lo mettono sulla lastra e si vede che l'unica zona dove c'è ancora radioattività è lo stomaco. Cioè: solo quell'omeprazolo che era già presente all'interno dello stomaco, quando il ratto ha mangiato, viene attivato, e quindi si lega sul bersaglio, che sono le pompe protoniche, che producono acido e lo pompano dalla superficie sierosa verso il lume. Solo se questo omeprazolo è già all'interno di questa cellula si legherà ed inibirà queste pompe. Questo vuol dire che gli omeprazoli vanno somministrati mezz'ora/ tre quarti d'ora prima della colazione del mattino, oppure se il paziente presenta sintomi soprattutto di sera, il farmaco va dato mezz'ora prima di cena, non al momento di coricarsi a letto, quando il paziente ormai è a digiuno, se no il farmaco viene espulso prima ancora di essersi attivato!

Meccanismi di eradicazione

Se vogliamo eradicare l'H. questo è quello che si è usato finora: inibitori di pompa a dosi doppie, cioè dosi piene la mattina e dosi piene la sera (sempre prima di colazione e prima di cena). Due antibiotici contemporaneamente per una settimana, ad esempio amoxicillina e claritromicina; si usa sempre di più visto che si stanno sviluppando resistenze la cosiddetta terapia sequenziale che vuol dire fare omeprazolo a dosi doppie e un antibiotico. Alla fine della settimana ho selezionato i microbi resistenti a quell'antibiotico, quindi cambio antibiotico, e quello che si cerca di fare sempre di più è dare la levofloxacina per dare il colpo di grazia a quei pochi batteri residui resistenti al primo antibiotico.

Complicanze delle ulcere

- Emorragie: capitolo molto importante che tratterò separatamente. A volte capita che non siano riconosciute, questi pazienti tipicamente presentano un emocromo costante, quindi vuol dire che c'è sangue vecchio nello stomaco;
- Perforazione: si dice che si ricerchi effettuando la manovra del rimbalzo, cioè si schiaccia la pancia e poi si molla bruscamente, vedo delle persone che annuiscono: spero che non la facciate quasi mai! Perché voi sapete che la positività della manovra del rimbalzo è da parte del paziente l'urlo di dolore, è una manovra davvero violenta se uno ha davvero un peritonismo. Quello che si deve fare è invece prima chiedere al paziente di provare a tossire, se gli fa male è verosimile che il peritoneo sia irritato; se gli fa appena un po' male e avete dubbi, si fa la percussione. Una percussione sul punto dove c'è il peritonismo causa un intenso dolore. Se anche questo vi dà dei dubbi, allora si cerca col rimbalzo.

- **Stenosi:** una volta che si formano ulcere, e queste poi guariscono, si formano delle cicatrici e queste tendono progressivamente a contrarsi, a diminuire di volume. Il tratto dove si formano le ulcere quindi andrà progressivamente a restringersi fino a bloccare lo svuotamento dello stomaco o il passaggio attraverso il duodeno. Era molto comune in passato, quando non esisteva la terapia con gli azoli, si vede molto più di rado ora, ma è una possibile complicanza che va sempre considerata.

Parte di lezione del dott. Gabrielli, sull'endoscopia digestiva

ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA

L'endoscopia di per sé è un esame che voi avete a disposizione e può essere utile per fare diagnosi in una buona percentuale dei pazienti, ma non dimenticatevi che la cosa che dev'essere fatta nella miglior maniera è l'anamnesi. L'anamnesi è il punto fondamentale dell'approccio al paziente: può essere utile non solo per far la diagnosi ma per tante altre cose, è il vostro biglietto da visita per il paziente, il paziente si ricorderà di voi, visto che l'avete interrogato voi, per cui se sarete antipatici o poco tolleranti il paziente non tornerà più, per cui dovrebbe essere già un buon motivo per fare l'anamnesi, anche se è comunque una cosa fondamentale. L'anamnesi vi deve far decidere quale esame eseguire, perché dà il filo logico, mi fa scegliere quegli esami che sono utili poi per fare diagnosi.

L'esame endoscopico è un tubo, alla fine del quale c'è una telecamera che permette di vedere all'interno dell'esofago, stomaco duodeno e anche in altre zone del tubo gastrointestinale, c'è un canale operativo che permette di introdurre degli strumenti, che ad esempio ci permettono di fare le biopsie.

Una cosa importante è che nell'ambito dei sintomi che possiamo riscontrare, ci sono una serie di sintomi che vi obbligano ad eseguire una gastroscopia: quello più frequente è la disfagia. Se voi avete un paziente con la miocardialgia, la prima cosa che fate, anche se Benini sarebbe contento, è di fargli un ECG, non una manometria. Chi vive sul campo tutti i giorni deve essere pratico e logico nel suo comportamento. Un'altra cosa importante: non chiedete all'endoscopia una cosa alla quale non può rispondere, per esempio, è impossibile che l'endoscopia vi dica se uno sfintere funziona (esempio lampante: cardias), è difficile dire che un cardias è beante, non credo che sia una situazione molto fisiologica avere un tubo nell'esofago e nello stomaco, per cui prima dirlo è meglio farlo dire ad esami che hanno un'utilità e una finalità molto più specifica. A cosa serve l'endoscopia? Serve a vedere la mucosa, il calibro del viscere, ed ha il vantaggio a differenza della radiologia che oltre a vedere possiamo fare un prelievo (biopsia). Una cosa importante è che anche una gastroscopia normale può dare delle informazioni importanti, come diceva giustamente Benini, nel senso che fare una gastroscopia ad un paziente di 50 anni e non fare le biopsie è una cosa abbastanza limitativa nel senso che comunque può essere utile andare a fare un mappaggio, ossia delle biopsie in zone che sono già predeterminate. Può essere importante perché per esempio può mettere in evidenza una gastrite cronica, o addirittura un'atrofia gastrica. Questo perché, per quanto voi continuate a leggere sulle risposte di endoscopia, aspetto tipo gastrite cronica o cose di questo genere, molto spesso l'aspetto endoscopico è molto fallace nel senso che voi scrivete una cosa, andate a vedere le biopsie e non c'è niente di quello che voi avete scritto. Per cui anche in questo caso descrivete, ma non fate diagnosi che non possono essere fatte con l'endoscopia. Gastrite, colite, sono delle diagnosi istologiche! Ovviamente poi l'esame endoscopico può essere utile poi per fare il follow-up.

Questi sono i sintomi di allarme che vi obbligano ad inviare il paziente in endoscopia:

- Disfagia
- Anemia
- Calo ponderale
- Vomito con sangue

Se voi non mandate a fare l'endoscopia questo paziente, nel 2013 un paziente che dopo 3-4 mesi scopre di avere un cancro, probabilmente riceverete anche la visita di qualcuno in divisa! Sono poche le indicazioni per gli esami obbligatori, per cui cercate di tenerlo a mente.

Nel reflusso, una cosa detta e domandata, che è una delle cose più importanti, fino ad alcuni anni fa si chiamava esofagite da reflusso, adesso si chiama malattia da reflusso gastroesofageo, perché non è soltanto un'esofagite, ma è una sindrome caratterizzata da disturbi specifici e aspecifici ma fondamentalmente l'esofagite non è qualcosa di fondamentale. Se voi fate l'endoscopia ad un paziente che ha la piroisi e i rigurgiti per cui ha dei sintomi classici da reflusso, ma ha un'endoscopia negativa, questo non vuol dire niente, perché l'endoscopia è negativa nel 50-70% dei pazienti. Ovviamente è inutile dirvi che tutto questo vale nel caso in cui uno non abbia fatto una terapia perché nel momento in cui un paziente sta seguendo una terapia questo discorso è relativo. Nel senso che ovviamente come voi ben sapete i farmaci attuali permettono di curare il reflusso in una grande maggioranza dei pazienti a maggior misura se per caso avete un danno endoscopico pigliate i farmaci per un certo periodo e poi andate a fare il controllo endoscopico ovviamente questo può essere negativo perché la patologia si è guarita grazie ai farmaci. Per cui una cosa che potreste domandare al paziente che deve fare l'esame è per quanto tempo ha preso i farmaci, sono cose non da poco, perché se no uno riduce l'endoscopia a una metodica utopista (credo, NdR), come fosse un povero personaggio privo di cervello e mette il tubo e guarda, invece è un tipo di esame che necessita di un minimo di cultura gastroenterologica e io sono assolutamente d'accordo con quanto tutti dicono che chi fa l'endoscopia deve avere una cultura gastroenterologica.

Nel 50-70 % dei casi è negativa ma per quale motivo uno fa l'esame? Innanzi tutto perché talvolta si può avere una complicanza della malattia da reflusso, il Barrett, e allora potete fare una biopsia, potete escludere patologie associate. Per esempio ci sono delle persone che improvvisamente sviluppano una sintomatologia da reflusso magari hanno un tumore allo stomaco che substenotizza il piloro per cui cominciano ad avere come primo sintomo clinico bruciore, piroisi, rigurgito.

Una cosa fondamentale è quello che vedete nell'ultima riga: la malattia da reflusso non ha assolutamente necessità di un follow-up endoscopico. Questa è una cosa che vi verrà abbastanza frequentemente detta perché attualmente nell'esame di endoscopia il più grande peso grava intorno a tutti i pazienti che vanno a fare esami gastro e colon perché magari non lo hanno fatto dieci anni prima, continueranno ad avere lo stesso sintomo, non avevano niente prima e verosimilmente non hanno niente adesso(?).

Un esempio classico sono i pz che vengono inviati come gastrite che hanno fatto magari l'endoscopi a 5-6-7 volte. Perché molto spesso non essendoci nulla il curante non sa cosa dire e allora gli fa fare l'endoscopia. Ma questo è un comportamento che per dei gastroenterologi è abbastanza poco comprensibile. Quindi sappiate che uno dei problemi che abbiamo noi in endoscopia ripete in maniera inutile alcuni esami.

Ovviamente può succedere nella vostra pratica di tutti i giorni, pur non essendo gastroenterologi, quello di leggere dei referti endoscopici. È importante leggerli nella giusta maniera. Noi abbiamo delle classificazioni (nessuno ve le chiederà) che utilizzano alcuni lesioni della mucosa, in questo caso dell'esofagite, che sono di solito delle erosioni, talvolta ulcerazioni.

Normalmente la cosa che dovete tenere a mente è la descrizione del quadro endoscopico. Specialmente nell'ambito della parte alta. Nell'ambito del referto dell'endoscopia possono esserci degli altri parametri che devono essere tenuti a mente da chi li legge. Ovviamente c'è anche la possibilità, questi qui sono dei quadri endoscopici, che ci siano delle erosioni, a secondo di quanto l'erosione prende a livello della circonferenza esofagea cambia il tipo di classificazione, questo è quello che si chiama l'esofago di Barrett, che è una metaplasia gastrica a livello dell'esofago, questo vuol dire che nella zona esofagea dove normalmente l'epitelio non è di tipo gastrico, è un epitelio cilindrico pluristratificato, vi è la presenza di un epitelio simile a quello dello stomaco. La cosa importante è che da un punto di vista endoscopico è facilmente riconoscibile, perché mentre l'epitelio che riveste l'esofago è grigiastro, l'epitelio gastrico è sull'arancione, per cui da un punto di vista macroscopico è facilmente riconoscibile.

Tornando al discorso di prima, perché è importante in un paziente fare le biopsie, e farle in maniera corretta? Perché ad esempio, una gastrite atrofica e metaplasia intestinale venivano solo fino a pochi anni fa descritti come dei quadri terribilmente pericolosi per cui se voi venite in endoscopia c'è gente che fa dei controlli per tutta la vita perché una volta gli avevano trovato una metaplasia intestinale. Senza entrare nello specifico, la cosa che voi dovete tenere a mente è una sola: quando voi fate una gastroscopia, l'endoscopista fa le biopsie, che normalmente si fanno nell'antro, nell'angulus e nel corpo. La cosa più importante è dividere le biopsie e gli unici pazienti che possono necessitare di un follow-up endoscopico, perché ovviamente per fare una diagnosi istologica c'è bisogno di un follow-up endoscopico, la cosa importante da tenere presente è quanto è diffusa l'alterazione. Mi spiego meglio: se voi avete una gastrite cronica, o un'atrofia soltanto antrale, il paziente verosimilmente nella sua vita non svilupperà quasi sicuramente il tumore allo stomaco. Guardate con maggiore attenzione invece i pazienti che abbiano una gastrite atrofica diffusa a tutto lo stomaco: in quei pazienti dovete prevenire un follow-up di tipo endoscopico. Un'altra cosa che vi capiterà tutti i giorni: molto spesso si dice un paziente fa la terapia con gli inibitori di pompa per cui inutile che facciamo le biopsie perché tanto non si vede l'H. questo non è vero perché l'H. tende a migrare prossimalmente, cioè scappa dall'antro e va verso il corpo, quindi se voi fate una mappatura corretta dello stomaco, fare le biopsie vi permette anche in caso di terapia concomitante con PPI di fare la diagnosi di infezione da H.. peraltro come ultima evenienza c'è anche la possibilità di utilizzare la biopsia per prendere l'H. e metterlo in coltura.

Due brevi commenti sulle ulcere

Ulcera gastrica: per quanto possa avere un aspetto benigno, ed essere nella zona meno a rischio come potrebbe essere il fondo dello stomaco, è una lesione nella quale voi dovete fare le biopsie. L'ulcera gastrica non facilita il tumore dello stomaco: semmai il tumore dello stomaco si presenta con un'ulcera gastrica, e se le biopsie le fate male o ne fate poche o in punti sbagliati può venir fuori che sia un'ulcera benigna, e invece è una neoplasia fin dall'inizio. Questo è importante da dire per il fatto che dopo che voi avete fatto la diagnosi di ulcera gastrica dovete fare anche un controllo endoscopico di 4-6 settimane per vedere se l'ulcera si è cicatrizzata e casomai se avete dei dubbi andare a fare le biopsie sul luogo della cicatrizzazione, e questo è obbligatorio.

Ulcera duodenale: non c'è necessità di fare le biopsie, a meno che l'aspetto endoscopico non sia per un'ulcera duodenale ma sia invece per una lesione neoplastica che infilti il bulbo duodenale o la seconda porzione duodenale. Non necessita di follow-up endoscopico, bisogna anche in questo caso fare le biopsie per l'H. nello stomaco e guardare con particolare attenzione i pazienti che presentano tante ulcere e specialmente nella seconda porzione duodenale, perché uno può sempre pensare alla presenza di un gastrinoma.

Lezione di Gastroenterologia del 22/10/2013 (1)

Lezione di Gastroenterologia del 22/10/2013

Sbobinatore: Alessandro Soave

Revisore: Giulia De Guidi

PATOLOGIE DELLE VIE BILIARI

("metto i riferimenti alle slides segnati a lezione, perché non sono in possesso delle slides", NdR)

L'argomento delle patologie biliari è relativamente semplice, nel senso che sul piano clinico si manifestano tutte con la stessa tipologia di sintomi e segni clinici, indipendentemente dalla causa scatenante; in realtà, però, c'è tutto un insieme di malattie (infiammatorie, infettive, neoplastiche) talmente vasto che non è possibile parlare di tutto quanto a lezione, se non per alcuni accenni alle cause. Per questo, ci soffermeremo soprattutto sulla patologia litiasica delle vie biliari, che è la più frequente.

("discorso rielaborato, perché grammaticamente confuso", NdR)

Per un clinico, quando si ha un problema da risolvere, si deve partire sempre dalle ipotesi più probabili e si va a cercare poi la conferma diagnostica (attraverso test bioumorali, attraverso l'anamnesi, attraverso le indagini strumentali) della causa più probabile; poi nel caso in cui non si confermi l'ipotesi diagnostica, si vanno a cercare le cause meno probabili.

Questo è molto importante perché vengono richieste indagini ultra-sofistiche per ipotesi diagnostici che hanno una probabilità molto bassa di essere confermate. Sembra banale, ma purtroppo siamo in un momento in cui non possiamo più spendere soldi: dobbiamo stare attenti anche alle indagini che chiediamo, perché queste hanno un costo.

Un esempio banale, un nostro laureando che poi è andato in Germania. In Germania, per esempio, per la pancreatite acuta non eseguono la TAC, che da noi invece viene fatta sempre: questo perché, se vi ricordate, la pancreatite acuta nella maggior parte dei casi è una forma lieve, che si autolimita e che, generalmente, nel giro di pochi giorni si risolve; quindi in Germania la TC la riservano solo ai pazienti “più gravi”, per evitare spese superflue. Questo atteggiamento tedesco-americano, è spiegato dal fatto che loro hanno un sistema assistenziale che diverso dal nostro: da noi paga lo Stato (sempre e comunque), in Germania c’è un sistema misto, negli Stati Uniti c’è un sistema privato. Lì, le assicurazioni non pagano se vengono richieste indagini che non devono essere richieste o che sono superflue per l’iter diagnostico; e generalmente paga il medico, se richiede degli esami non indicati.

Quindi, bisogna stare molto attenti a quello che facciamo sul piano clinico: voi siete una generazione che arriverà quando saremo – e, anzi, già siamo – in crisi (che non è solo economica, ma anche di risorse). La tecnologia è andata avanti e abbiamo una marea di indagini strumentali che possono essere eseguite, molte delle quali sono estremamente costose. La TC costa molto meno di una RM, quindi la RM va fatta solo nei casi in cui c’è indicazione per la risonanza; l’ecoendoscopia (che forse avrete visto nel Servizio di Endoscopia), in realtà, è un’indagine che costa tantissimo.

Per farvi un esempio, credo che la TC costi sui 200-300€, la risonanza almeno il doppio, l’ecoendoscopia probabilmente siamo sull’ordine di 2000€. Quindi non è che possiamo richiedere esami a caso.

Slide 1, “Anatomia delle vie biliari”

Le vie biliari sono il sistema escretore attraverso il quale passa la bile prodotta dal fegato. La bile passa attraverso i due dotti epatici (destro e sinistro), i quali confluiscono nel dotto epatico comune, passa poi il dotto cistico, la colecisti ed il coledoco, che va a finire nella papilla maior, dove troviamo generalmente anche lo sbocco del dotto pancreatico principale (tranne nel caso di pancreas divisum, dove il dotto pancreatico principale non sbocca più nella papilla maior ma nella minor; quindi, nella papilla maior va a sboccare solo il dotto che drena dal processo uncinato/testa del pancreas).

Quindi, tutto abbastanza semplice. Ovviamente, tutta la patologia delle vie biliari può essere causata o da un problema delle vie biliari oppure da un problema degli organi vicini, come pancreas e duodeno (neoplasie della papilla o neoplasie duodenali vicine allo sbocco del coledoco nella papilla maior possono ostruire la via biliare e quindi determinare un ittero di tipo colestatico).

Slide 2, “Pressioni nelle vie biliari”

Dal punto di vista funzionale, esistono delle pressioni all’interno delle vie biliari che sono diverse dalla pressione all’interno del duodeno. La pressione all’interno del coledoco è di 5-15 mmHg, che è più alta di quella all’interno del duodeno (circa 5 mmHg): se non avessimo uno sfintere di Oddi (che ha pressioni abbastanza alte), un reflusso di bile dal duodeno nelle vie biliari (“*riporto quanto detto dal professore, benché sembri altamente improbabile date le differenze di pressioni: sarebbe logico invece un continuo ed incontrollato rilascio di bile dalle vie biliari al duodeno*”, NdR). Le vie biliari sono asettiche, non troviamo batteri; viceversa, il duodeno comincia ad essere già colonizzato: se non avessimo lo sfintere o se funzionasse male, potremmo avere un problema di infezioni delle vie biliari.

Non è banale perché, se pensate a quelle situazioni in cui abbiamo un calcolo nel coledoco e lo dobbiamo rimuovere per via endoscopica (attraverso un’ERCP, “*colangiopancreatografia retrograda endoscopica*” NdR), per rimuovere il calcolo dobbiamo tagliare lo sfintere: tagliando lo sfintere, aboliamo la pressione dello sfintere di Oddi e quindi facilitiamo il reflusso (“*stesso discorso di prima*”, NdR). C’è tutta una serie di Autori, soprattutto giapponesi, che hanno dimostrato che, se tagliamo lo sfintere in presenza di una colecisti in sede, abbiamo un aumentato rischio di una colecistite batterica.

Slide 3, “Direzioni di flusso nelle vie biliari”

La colecisti, a riposo, ha una pressione inferiore a quella del coledoco: questo è importante perché in un periodo interprandiale (cioè di digiuno), abbiamo un’alta pressione dello sfintere di Oddi (che fa aumentare la pressione anche all’interno del coledoco) e questo fa sì che la bile passi (attraverso il dotto cistico) all’interno della colecisti. Tutto quello che avviene fisiologicamente, quindi, è basato esclusivamente sulla presenza di pressioni all’interno dell’albero biliare e della colecisti.

Cosa succede quando mangiamo? Esistono due fenomeni: uno è la contrazione della colecisti (che quindi fa aumentare le pressioni sia nella colecisti stessa sia nel dotto cistico) e l’altro è l’apertura dello sfintere di Oddi; sono due eventi coordinati e questo meccanismo è legato alla colecistochinina (CCK), cioè ad un controllo ormonale. La CCK viene rilasciata dal duodeno quando arriva il chimo dallo stomaco; questo meccanismo fa sì che la pressione del coledoco si abbassi, le pressioni della colecisti e del cistico si alzino (perché c’è la contrazione) e che la bile passi all’interno del duodeno.

La bile è fondamentale per la digestione, per vari motivi:

1. il principale è che i grassi possono essere digeriti ed assorbiti solo in presenza di acidi biliari, che sono quelli che micellano il grasso (insolubile in acqua, a differenza di proteine e carboidrati). Affinché venga aumentata la superficie di esposizione agli enzimi digestivi pancreatici, avete bisogno che i grassi siano molto piccoli; se fossero delle bolle di grasso, non verrebbero digerite.
2. Gli acidi biliari poi sono importanti perché, affinché la lipasi pancreatica funzioni, c’è bisogno di una colipasi e degli acidi biliari: solo se avete tutti e tre questi fattori, potete digerire i grassi.

Un altro problema è che, se la contrazione della colecisti non è coordinata con l’apertura dello sfintere di Oddi, questo può comportare l’insorgenza di un dolore di tipo funzionale delle vie biliari: situazioni definite discinesie o SOD (Sphincter of Oddi Dysfunction) biliari (perché comportano alterazioni a livello delle vie biliari) e si manifestano clinicamente come una colica biliare.

A Seguito di colecistectomia, a volte può comparire clinicamente la cosiddetta sindrome post-colecistectomia: cioè, si toglie la colecisti non c’è più l’aumento della pressione all’interno dell’albero biliare necessaria per far aprire lo sfintere di Oddi .

Fortunatamente, questo succede poche volte, perché il cistico ed il coledoco funzionano da deposito di bile; tenete presente però che, nel momento in cui date indicazioni di togliere la colecisti, c'è la possibilità che il paziente sviluppi un disturbo funzionale di questo tipo.

Slide 4, “Circolazione enteroepatica degli acidi biliari”

Che fine fanno gli acidi biliari una volta che passano nell'intestino? Sostanzialmente vengono riassorbiti (95%) più o meno in tutto il tenue, ma soprattutto nell'ileo terminale: questo è importante perché, nei casi in cui si è costretti (per patologie infiammatorie) a togliere l'ultima parte dell'ileo, dobbiamo tenere presente che stiamo alterando ed impedendo il riassorbimento degli acidi biliari.

Gli acidi biliari che passano nel colon (5%) vengono trasformati, ad opera della flora batterica intestinale, da acidi biliari primari (acidi colico e chenico) in acidi biliari secondari (acidi desossicolico e litocolico); questi ultimi in parte vengono riassorbiti dal colon e, quindi, li ritroviamo nella bile (di cui cambiano la composizione chimica).

Gli acidi biliari all'interno dell'intestino (specialmente se in eccesso) possono provocare una diarrea da acidi biliari (è uno dei meccanismi causali delle diarree, che verranno spiegati nelle future lezioni), in quanto innescano la secrezione di acqua (di fatto, è una diarrea secretoria).

Slide 5, “Malattie delle vie biliari”

Si possono suddividere in quattro gruppi principali:

- La litiasi è quella più frequente; i calcoli possono formarsi a qualsiasi livello delle vie biliari: generalmente si formano nella colecisti, ma possono formarsi anche nel coledoco, nel dotto epatico (*“presumo il comune”*, NdR) o nei dotti intraepatici (sono i più complicati dal punto di vista del trattamento: spesso sono difficili da togliere, tanto che bisogna fare una resezione epatica). Si distinguono (per morfologia ed eziopatogenesi diverse) in:
 - calcoli di colesterolo (generalmente gialli)
 - calcoli neri (sono fatti di bilirubinato di calcio; è la bilirubina che dà il colore nero non solo a questi calcoli, ma anche alle feci: infatti, se avete un ittero col estatico, non passa bilirubina nell'intestino e quindi avete feci acoliche, cioè bianche/chiare)
 - calcoli marroni
- Abbiamo poi le infezioni (*“su cui il professore non dice nulla, per il momento”* NdR)
- Un grosso capitolo delle malattie delle vie biliari è rappresentato dalle patologie autoimmunitarie: sapete che l'autoimmunità compare in tutti gli organi. Le patologie più importanti sono principalmente la colangite sclerosante primitiva (CSP o PSC) e la cirrosi biliare primitiva (CBP o PBC), descritte da tantissimi anni e rappresentanti il grosso delle patologie autoimmuni; vi ricordo però le colangiti autoimmuni (che, a volte, si associano con CSP o CBP e, quindi, si parla di overlap syndrome) e la colangite autoimmune IgG4-correlata (descritta negli ultimi 10 anni, spesso viene erroneamente diagnosticata come CSP; in realtà, si differenzia da CBP e CSP perché risponde alla terapia steroidea).

Quindi, possiamo fare una distinzione in malattie fibrogenetiche delle vie biliari in cui non abbiamo un trattamento efficace (CSP e CBP) ed in patologie che rispondono efficacemente alla terapia steroidea (colangiti autoimmuni e autoimmuni IgG4-correlata). Capite bene che, qui, la diagnosi differenziale è importante perché, se avete da diagnosticare quale tra questi due tipi di malattia ha un paziente, è ben diverso avere a disposizione una terapia efficace (che risolve le stenosi e/o le alterazioni delle vie biliari) e non averla affatto (*“riassunto perché il discorso non aveva senso compiuto”*, NdR).

- Per ultimo, il capitolo delle neoplasie: qui, ve lo accennerò, perché, per singole neoplasie, dovremmo parlare di epidemiologia e di tante altre cose; però, se ricordate, come dicevamo per l'anatomia, il tumore può essere delle vie biliari, del pancreas (perché al suo interno vi decorre il coledoco), della papilla di Vater e/o del duodeno. Il gruppo delle neoplasie, dal punto di vista clinico, si manifesta sostanzialmente sempre nello stesso modo, cioè con un ittero colestatico (post-epatico, con aumento della bilirubina diretta): perciò, una neoplasia di questo tipo deve sempre essere posta in diagnosi differenziale con altre patologie responsabili di ittero colestatico, fermo restando che l'ipotesi diagnostica deve sempre essere formulata sulla base della clinica e del paziente che ci troviamo davanti.

Slide 6, “Possibile sovrapposizione delle malattie delle vie biliari”

Queste quattro grosse categorie di patologie delle vie biliari, in realtà, non sono entità completamente separate. Molto spesso troviamo infezioni insieme a litiasi delle vie biliari: un calcolo all'interno del coledoco (magari vicino alla papilla di Vater) può

provocare un passaggio di batteri dal duodeno alle vie biliari; per contro, anche in corso di neoplasie, può esserci associata un'infezione. Non è così semplice poi sul piano clinico distinguere le varie patologie: bisogna stare attenti a valutare molto bene qual è la storia clinica del paziente, valutare quali sono i sintomi che compaiono (perché è sulla base dei sintomi che noi andiamo a fare un'ipotesi diagnostica, per la quale si cerca una conferma strumentale).

Slide 7, “Segni/sintomi clinici delle patologie delle vie biliari”

Dal punto di vista clinico, possono comparire svariati sintomi, ma in particolare questi tre:

- Ittero, che è colestatico (cioè post-epatico, per cui aumenta la bilirubina coniugata)
- Dolore: quando si chiede al paziente la sintomatologia che lo ha portato dal medico, le caratteristiche del dolore (in termini di tipologia, sede, irradiazione, associazione con altri sintomi, ecc..) sono molto importanti per discriminare tra le possibili patologie
- Febbre: anche qui bisogna chiedere bene le caratteristiche, perché la febbre che compare nel contesto delle vie biliari è una febbre di tipo settico (puntate febbrili anche molto alte e brividi scuotenti all'esordio), clinicamente distinguibile da una febbre sistemica (nel caso di neoplasie)

Slide 8, “Malattie delle vie biliari e segni/sintomi”

Questi tre sintomi possono comparire in modo diverso a seconda della patologia che avete davanti.

	ITTERO	DOLORE	FEBBRE
LITIASI	+/-	+++ (colica)	+
INFEZIONI	+/-	+	+++
	+ / ++	-	-
NEOPLASIE	+++	+ / +++ (continuo)	+/-

Vedete che l'ittero è molto più frequente nelle forme croniche (malattie autoimmuni e neoplasie) rispetto alle forme acute (infettive e litiasiche), perché spesso è proprio il primo sintomo (soprattutto nel caso delle malattie autoimmuni, che non hanno associati altri sintomi come dolore o febbre). Non è detto che un paziente con sospetta litiasi non possa essere itterico, ma generalmente il primo sintomo è il dolore: l'ittero compare dopo. Nel caso delle infezioni, la caratteristica tipica è proprio la febbre; il dolore invece compare caratteristicamente nella litiasi e nelle neoplasie, che si differenziano perché i tipi di dolore sono diversi.

Quindi, dovete mettere insieme i vari aspetti clinici per cercare poi di capire quale può essere la causa, formulando sempre prima le ipotesi più probabili e cercando conferma diagnostica per queste, prima che per le ipotesi meno probabili. Queste, comunque, sono solo regole generali: la medicina non è mai una scienza esatta, quindi voi non dovete ragionare su schemi rigidi, ma su schemi elastici; queste sono le caratteristiche principali, è quello che succede – se volete – nell'80% dei casi, poi ci sono casi in cui la clinica vi fa sbagliare (perché vi fa formulare ipotesi che poi non sono giuste).

Slide 9, “Ipotesi diagnostica più probabile?”

Ad esempio, se avete una paziente di 30 anni, che ha un dolore di tipo colico, un subittero e una febbricola, a cosa pensate? A una litiasi biliare, che è l'ipotesi più probabile: il tutto dipende da quando vedete il paziente (che può arrivare anche qualche giorno dopo la comparsa del dolore, in base all'entità del dolore e/o in base al tipo di paziente).

Se vi capita invece un paziente di 75 anni, con un dolore continuo, un ittero franco e senza febbre, a cosa pensate? A una neoplasia.

Il professor Scuro diceva che la diagnosi si fa, nell'80% dei casi, sulla storia clinica: cioè, quando arriva un paziente in acuto, la storia clinica del paziente (patologie, uso di farmaci, ecc..) vi permette comunque di fare un'ipotesi sostanzialmente giusta, che richiede poche indagini diagnostiche.

1. LITIASI

Slide 10 (“saltata perché nominava semplicemente i tre tipi di calcoli”, NDR)

Slide 11

I calcoli possono localizzarsi all'interno della colecisti e nel coledoco (sedi più frequenti); molto raramente, si formano nell'epatico comune (a monte della colecisti) oppure in sede intraepatica. Possono essere di varie dimensioni; generalmente si pensa che più sono grossi più sono pericolosi, ma in realtà questa “regola” non vale per le vie biliari: nella colecisti, calcoli grossi non migrano e quindi non danno coliche biliari. Sono più pericolosi i calcoli piccoli, perché sono quelli che più facilmente si incuneano e, a seconda della sede in cui si fermano, vi danno una colica biliare.

La colica (qualsiasi organo coinvolga) risulta dal fatto che la muscolatura a monte del calcolo si contrae in maniera spastica perché si “accorge” che c'è un ostacolo. Il meccanismo del dolore a livello gastrointestinale è legato proprio a questo meccanismo: potreste avere una colite ulcerosa, con diarrea, ma senza dolore (perché, al di là della mucosa infiammata, non c'è stenosi), che, però, compare durante la defecazione, quando i muscoli si contraggono.

Se il calcolo impatta nella papilla, può dare come complicanza una pancreatite, perché non ostacola solo il flusso di bile, ma anche quello delle secrezioni pancreatiche nel duodeno.

Slide 12

Dal punto di vista della frequenza, i calcoli più frequenti sono quelli di colesterolo: sono misti (anche se costituiti per la stragrande maggioranza da colesterolo) e raramente radiopachi (cioè, se faccio una lastra non li vedo, eccezion fatta per 10-15% dei reperti che contengono piccole quantità di calcio). I calcoli neri (bilirubinato di calcio) sono radiopachi, mentre quelli marroni sono raramente radiopachi (perché, anche se contengono calcio, sono formati essenzialmente da proteine).

Slide 13 (aspetto macroscopico dei calcoli di colesterolo e di bilirubinato)

Slide 14, “Composizione dei calcoli biliari”

La differenziazione dei vari tipi di calcoli può essere fatta anche in base alla loro composizione prevalente: colesterolo per quelli di colesterolo, bilirubina per quelli neri e mucina per quelli marroni.

Slides 15-16, “Patogenesi dei calcoli di colesterolo (cholesterol stones)”

Generalmente, i calcoli di colesterolo si trovano nella colecisti, ma si possono trovare anche all'interno delle altre vie biliari quando migrano e sono responsabili quindi della colica biliare.

Grazie al triangolo di Admiral e Small è possibile capire che i calcoli di colesterolo si formano quando il rapporto tra colesterolo, lecitina e sali biliari è alterato: c'è una zona blu (che è la zona “ottimale”, in cui non si formano i calcoli), una zona di confine (in cui c'è una sovrassaturazione del colesterolo, senza precipitazione) e una zona rossa (in cui i rapporti tra le tre sostanze non sono corretti e, quindi, si formano i calcoli). Il colesterolo è una molecola lipofila che, per essere diluita, necessita di lecitina (in piccola parte) e di sali biliari: è chiaro che, se i sali biliari sono pochi in confronto alla quantità di colesterolo, si forma il calcolo. Le uniche vie che il nostro corpo ha per espellere il colesterolo sono la produzione di ormoni steroidei e soprattutto la bile: quindi, l'eccessiva assunzione di colesterolo si traduce in un'ipercolesterolemia, perché non ci sono molte vie di eliminazione.

Il processo di formazione del calcolo deve passare dalla micellazione: sostanzialmente, i sali biliari (antipatici) formano delle micelle orientando il proprio polo idrofilo all'esterno e quello idrofobo all'interno (per diluire il colesterolo); se ci sono pochi sali biliari, queste micelle tendono ad aggregarsi formando delle vescicole multilamellari. A questo punto, il processo è ancora reversibile, a meno che non si proceda verso la cristallizzazione: così, il calcolo si forma e non c'è modo di tornare indietro.

Slide 17, “Patogenesi dei calcoli di pigmento nero (black pigment stones)”

Anche i calcoli neri si formano generalmente nella colecisti; sono ricchi in bilirubina polimerizzata (80%, associata anche con carbonati e fosfati di calcio), che deriva da tutte quelle situazioni in cui si ha iperbilirubinemia (malattie emolitiche e/o epatopatie croniche).

Slide 18, “Patogenesi dei calcoli di pigmento marrone (brown pigment stones)”

I calcoli marroni si formano all'interno del coledoco; sono generalmente causati da infiammazioni delle vie biliari, in cui i batteri generalmente causano la deconiugazione degli acidi biliari (come succede nel colon) e l'ipersecrezione di mucina (che forma il nucleo all'interno del quale si depositano i vari cristalli). Generalmente si vedono in pazienti che hanno già sofferto di colangiti e/o di alterazioni anatomiche delle vie biliari legate a interventi chirurgici, sfinterotomie endoscopiche, ecc..

Slide 19, “Incidenza della litiasi biliare”

I soggetti che soffrono di questa patologia sono numerosissimi. Da uno studio del 2009 (eseguito su vari stati del mondo), si può vedere che, in Italia, il valore medio è 5,9% (8,4% nelle donne e 3,7% negli uomini); ovviamente, ci sono delle variabilità, legate soprattutto alla predisposizione genetica, ma anche a fattori come dieta e/o stile di vita (il valore sale a circa 14% negli Stati Uniti).

Slides 20-21, “Incidenza di litiasi biliare per classi di età (Studi GREPCO e SIRMIONE)”

Generalmente, la prevalenza della litiasi biliare tende ad aumentare con l'avanzare dell'età: tra i 20-29 anni è molto bassa, mentre invece diventa molto alta quando si superano i 60-64 anni (è, di fatto, anche l'età media di comparsa della pancreatite acuta, di cui la litiasi biliare è la causa più frequente).

Slide 22, “Fattori di rischio”

La situazione è molto complessa e ci sono molti fattori di rischio:

- Età avanzata
- Effetti ormonali, che giustificano (in parte) la maggiore incidenza nelle donne
- Disordini metabolici (obesità, diabete mellito, resistenza all'insulina, dislipidemie, ecc..)
- Fattori dietetici (dieta, aumento dell'introito calorico e di colesterolo, scarsità di fibre)
- Perdita di sali biliari, soprattutto a livello dell'ileo (malattia di Crohn)
- Malattie epatiche
- Stasi colecistica da riduzione dell'alimentazione (gli acidi biliari restano più tempo all'interno della colecisti) o da farmaci (octreotide, che paralizza la muscolatura di tutto il tratto GI)
- Fattori genetici
- Vari (alterazioni del metabolismo del calcio, malattie emolitiche, ecc..)

Slide 23, “Storia naturale della litiasi biliare”

Cosa succede a questi pazienti con litiasi biliare? In realtà, â...” dei soggetti restano asintomatici per tutta la vita; questo è importante perché trovare calcoli non significa che ci sia un’indicazione significativa a rimuovere la colecisti: l’indicazione per la colecistectomia si ha solamente quando la litiasi diventa sintomatica.

Si possono poi avere problemi dispeptici: questo rende particolarmente problematica la questione, perché la dispepsia è un sintomo molto generalizzato, che può essere legato a molte cause diverse (svuotamento gastrico, ipo- e iperacidità gastrica, ecc..), che complicano la decisione terapeutica, anche qualora richiedesse una colecistectomia (che diventa altamente consigliata quando si è in presenza di una colica biliare). Nel caso della litiasi biliare, è verosimile che la causa scatenante sia un calcolo incuneato nel colletto della colecisti, che impedisce il normale flusso biliare: pertanto il paziente lamenterà un senso di difficoltà a digerire per qualche ora dopo i pasti.

Un’eventualità molto tipica e caratteristica è sicuramente la colica biliare: si presenta con un dolore spastico e di fortissima intensità riferito all’ipocondrio destro o anche all’epigastrio, che può irradiarsi posteriormente ed in alto (verso la scapola); compare generalmente dopo i pasti (specialmente se particolarmente abbondanti o ricchi di grassi), spesso può essere associato a nausea e/o vomito e risponde al trattamento con antispastici ed antinfiammatori.

L’altra possibilità è la pancreatite acuta: il dolore è completamente diverso, perché, benché sia di forte intensità anche questo, è continuo e si irradia bilateralmente agli ipocondri (dolore a barra) e/o posteriormente (dolore a cintura); altra caratteristica che la differenzia dalla colica biliare è che risponde bene agli antinfiammatori, ma non agli antispastici.

Chiaramente, anche questi sono solo regole generali: possono esserci quadri più sfumati o, addirittura, misti, in cui, magari, il dolore esordisce come una colica biliare, ma poi si irradia a cintura; dalla sola raccolta anamnestica (se fatta bene, ovviamente) e dall’esame obiettivo è possibile capire di fronte a quale quadro clinico si è in presenza.

Slide 24

Esistono delle complicanze:

- 1) Alla formazione di calcoli può far seguito una colecistite acuta: il processo infiammatorio può aggravarsi e portare alla formazione di fistole biliodigestive o a perforazione della colecisti
- 2) Ad un’ostruzione del dotto cistico può far seguito un’idropo (distensione) della colecisti o un empiema (particolarmente grave)
- 3) Ad una compressione del dotto epatico comune e/o ad un’ostruzione del coledoco (causate rispettivamente da migrazione del calcolo nel dotto cistico o nel coledoco) può far seguito una colestasi più o meno grave (che mima una neoplasia)

Slide 25 (“saltata perché relativa alla pancreatite acuta secondaria a litiasi biliare, già vista durante la lezione sulla pancreatite”, NdR)

Come fare la diagnosi

Slide 26

Dal punto di vista terapeutico, potete avere due situazioni cliniche: una è il caso del paziente con una colica addominale (sintomatica), che richiede la colecistectomia; l’altra (maggiormente frequente) è il caso del paziente asintomatico, che scopre per caso di avere calcoli nelle vie biliari, magari durante altri esami e per il quale non ci sono indicazioni al trattamento.

Slide 27, “Diagnosi di litiasi biliare sintomatica”

Nel caso in cui si è in presenza di una situazione sintomatica (cioè c’è dolore), cosa bisogna fare? In base alla clinica, ipotizzo che il paziente abbia una colica biliare; come faccio, però, a confermare la mia ipotesi diagnostica? Sostanzialmente, attraverso gli esami di laboratorio: questi evidenziano un aumento degli indici di citolisi (AST e ALT), come conseguenza di un processo di ostruzione del sistema duttale; poi, si possono osservare anche l’aumento sia degli indici di colestasi (che però indicano l’eventuale cronicità del processo ostruttivo) che di flogosi (per tenere sotto controllo eventuali infiammazioni concomitanti). A questi mezzi si aggiungono anche le metodiche radiologiche: ecografia (US), TC, RM, eco endoscopia e ERCP (è solo terapeutica, non diagnostica), in ordine di costo crescente.

Slide 28, “Diagnosi di litiasi biliare (RX addome)”

Già un addome in bianco consente di effettuare facilmente una diagnosi: la colecisti, che normalmente è tutta bianca (“perché la bile è un mezzo di contrasto naturale”, NdR), in caso di calcolosi presenta “difetti di colorazione” neri; se si associa anche un’indagine delle transaminasi che mostri un aumento e un dolore di tipo colico all’esame obiettivo, ci sono elementi sufficienti per concludere la diagnosi.

Slide 29, “Diagnosi di litiasi biliare coleistica (US addome)”

Un’ecografia permette sia di vedere calcoli di dimensioni elevate sia lo sludge biliare (sabbia biliare, che non deve esserci: la presenza è “pericolosa”, perché questi microcalcoli potrebbero facilmente migrare); anche in questi casi, è semplice porre una diagnosi di litiasi.

Slide 30, “Diagnosi di litiasi biliare (RM e TC)”

La RM non vede calcoli: vede “solo” difetti di riempimento all’interno della colecisti (è comunque una metodica molto precisa); la TC riesce a vedere calcoli radiopachi, calcifici (hanno la stessa densità delle ossa) all’interno delle vie biliari.

Slide 31, “Diagnosi di litiasi biliare coleistica (US addome 3D)”

L’ecografia 3D è molto bella dal punto di vista iconografico, ma non ci serve.

Slide 32, “Diagnosi di litiasi biliare coledocica (ecoendoscopia)”

Un ecoendoscopio all'interno del duodeno manda ultrasuoni, che permettono di vedere i calcoli nelle vie biliari; sicuramente, non è un primo livello di indagine, ma piuttosto un approfondimento (che, comunque, alla pari delle altre metodiche, permette di fare una diagnosi).

Slide 33, “Diagnosi di litiasi biliare coledocica (RM e ERCP)”

L'ERCP si fa utilizzando un endoscopio che, una volta giunto davanti alla papilla (*“maior”*, NDR), vi inietta all'interno un mezzo di contrasto: così, si possono vedere dei difetti di riempimento radiotrasparenti. (*“il professore non parla della RM”*, NDR)

Slide 34, “Diagnosi differenziale” (*“saltata”*, NDR)

Slide 35, “Diagnosi di colica biliare”

Quindi, tentando di riassumere.. Dovete farvi raccontare bene dal paziente la tipologia del dolore, che è la base su cui formulare la vostra ipotesi diagnostica; quest'ultima necessita (per poter essere confermata) che voi richiediate una conferma diagnostica di tipo laboratoristico e/o strumentale, possibilmente parsimoniosa (sono sufficienti ALT, AST e un'eco addome). Ovviamente, questi test possono dare risultati che danno alla vostra ipotesi una probabilità che può essere alta, media o bassa: in base a questo, sta a voi riformulare la vostra ipotesi, richiedere altri esami diagnostici o prendere una decisione terapeutica.

1. INFEZIONI

Slides 36-37-38

Le infezioni delle vie biliari sono generalmente causate da batteri gram-negativi (sono quelli che si trovano normalmente nell'intestino); si trovano associati anche ad altre patologie come coledocolitiasi, neoplasie e pregressi interventi chirurgici derivativi (coledoco-digiuno anastomosi). Sono responsabili di batteriemie, elemento che li associa ad elevata morbilità e mortalità soprattutto in pazienti anziani con altre comorbidità di base (mortalità del 10% a 30 giorni): è un elemento in comune con le pancreatiti.

Slide 39

Nel 31% dei casi, le infezioni delle vie biliari sono associate a cause sconosciute; nel 37% a tumori e nel 33% a cause non tumorali (coledocolitiasi, pregressi interventi chirurgici, ecc..).

Slides 40-41, “Infezioni delle vie biliari – Tipo di batteri identificati”

Nel 95% dei casi, i batteri isolati sono gram-negativi (specialmente E. coli, Klebsiella, Proteus, ecc..): è importante saperlo per impostare una terapia appropriata, che sia mirata contro i gram-negativi e che minimizzi la comparsa di effetti collaterali.

1. MALATTIE AUTOIMMUNITARIE

Slides 42-43

Poi c'è il grosso capitolo della patologie autoimmunitarie: le principali sono la CSP e la CBP, mentre le colangiti autoimmuni sono da sapere, anche se presumibilmente meno trattate nei libri; sono patologie che si manifestano tutte con l'ittero, che spesso però è un indice di stadio avanzato della malattia (specialmente nel caso della CBP), il che giustifica la mancanza di una terapia.

Slide 44, “Colangite sclerosante primitiva - Stadiazione”

La CSP viene monitorata attraverso 4 stadi:

- Stadio I (colangite portale)
- Stadio II (epatite periportale associata a fibrosi)
- Stadio III (fibrosi più avanzata)
- Stadio IV (cirrosi)

Slide 45, “Colangite sclerosante primitiva – Reperti anatomopatologici”

Questa classificazione è sempre usata, ma dal punto di vista macroscopico non è così evidente:

- Stadio I (infiammazione)
- Stadio II (fibrosi iniziale a bulbo di cipolla, attorno al dotto)
- Stadio III (fibrosi più estesa)
- Stadio IV (obliterazione del lume del dotto, conseguente ad un'infiammazione sclerosante)

Slide 46, “Colangite sclerosante primitiva – Coinvolgimento delle vie biliari 1”

Tutto questo avviene (per quanto si riesce a documentare) nei dotti di medie e grandi dimensioni: coledoco, dotto epatico comune e vie biliari intraepatiche (solo le più grandi).

Slides 47-48, “Diagnosi di colangite sclerosante primitiva”

Qual è il problema diagnostico principale? Come per la CBP, quando questa patologia inizia ad essere diagnosticabile e documentabile dal punto di vista radiologico è perché è ad uno stadio avanzato: per questo, non ci sono terapie efficaci (posso anche dare tutti gli antinfiammatori possibili, ma ormai non c'è più infiammazione, perché è tutto tessuto fibrotico).

L'indagine radiologica si faceva una volta tramite ERCP (che, comunque, ha come possibili complicanze l'insorgenza di infezioni, sanguinamenti, pancreatiti acute, ecc.); adesso, invece, si usa la RM: un quadro tipico prevede stenosi, vie biliari dilatate a monte dell'ostruzione e spesso e volentieri anche fenomeni di litiasi biliare (conseguente a stasi). Situazioni del genere necessitano quasi esclusivamente di interventi derivativi, che bypassino i tratti stenotici: sono chiaramente trattamenti per l'ittero, che tuttavia non risolvono la patologia di base.

Slide 49, “Colangite sclerosante primitiva – Coinvolgimento delle vie biliari 2”

A volte, la CSP colpisce le vie biliari intraepatiche: si presenta con stenosi e marcata dilatazione a monte di tutto il sistema intraepatico; questa, di fatto, è la situazione peggiore che possiamo trovare, perché non possiamo fare più nulla. Generalmente, con i dotti grandi, è possibile fare interventi derivativi; qui, invece, drenare l'intera area coinvolta è impensabile: questi pazienti, oltre a ricevere trattamenti con acidi biliari, hanno l'indicazione per il trapianto di fegato.

Slide 50, “Cirrosi biliare primitiva – Stadiazione”

È l'altra “grossa” patologia, che si differenzia dalla CSP per il fatto che colpisce i dotti di piccolo calibro (il che rende molto difficile la diagnosi attraverso metodi strumentali).

Anche qui, il monitoraggio prevede 4 stadi:

- Stadio I (coinvolgimento dei dotti biliari)
- Stadio II (risposta duttulare ipertrofica)
- Stadio III (cicatizzazione, con fibrosi duttale e duttopenia/scomparsa dei dotti)
- Stadio IV (cirrosi): purtroppo, pazienti con CBP manifestano la malattia quando sono già in questa fase, il che rende la prognosi particolarmente brutta.

Slide 51-52, “Cirrosi biliare primitiva – Reperti anatomopatologici”

Sostanzialmente, i reperti anatomopatologici mostrano che succedono le stesse cose che avvengono nella CSP (processo infiammatorio, fibrosi e progressiva stenosi, fino all'ostruzione del lume). Anche dal punto di vista microscopico, è generalmente difficile vedere i vari stadi; in realtà, questo è possibile quando un paziente è sottoposto a biopsie epatiche in sequenza (generalmente sono accertamenti diagnostici per alterazioni laboratoristiche della funzionalità epatica, di cui non ci si spiega la causa): questo permette di fare una diagnosi in epoca molto precoce e, di conseguenza, di intraprendere una terapia specifica.

Slide 53, “Cirrosi biliare primitiva – Criteri diagnostici”

Per la CBP, esistono dei marcatori sierici: sono gli anticorpi anti-mitocondrio (AMA, con sensibilità 80% e specificità circa 100%); quando c'è positività con una diluizione del siero uguale o superiore a 1:40, allora si può fare diagnosi di CBP. Questa è una differenza fondamentale nei confronti della CSP, per la quale, invece, non ci sono markers.

Di fatto, la diagnosi si raggiunge mettendo insieme svariati criteri:

- Criteri maggiori:
 - AMA
 - Biopsia epatica
- Criteri minori:
 - aumento della ALP
 - prurito (compare in tutti gli itteri colestatici, ma è particolarmente presente nella CBP)
 - positività del test di Shirmer (dato che CBP si associa spesso con la sindrome di Sjogren, questo test fornisce una conferma indiretta della presenza di una malattia autoimmune epatica)
 - ittero
 - IgM > 2,8 g/l

Slide 54

Se mettiamo a confronto CBP, CSP e AIH/AIC (epatiti/colangiti autoimmuni), cosa osserviamo?

	CBP	CSP	AIH/AIC
INCIDENZA	Donne (90%)	Uomini (60%)	Donne (60%)
AUTOANTICORPI	AMA	pANCA	ANA e/o NKM

IBD (Inflammatory Bowel Disease)	+	+++	+
TERAPIA STEROIDEA	-	-	+++

Particolare attenzione meritano gli autoanticorpi: se, da un lato, gli AMA sono molto specifici e abbastanza sensibili, i pANCA e gli ANA non sono né specifici né sensibili; questo significa che, se trovare gli AMA fa propendere (quasi) sicuramente per una diagnosi di CBP, trovare i pANCA o gli ANA potrebbe anche essere “fuorviante”. In aggiunta, le IBD (malattia di Crohn e colite ulcerosa) si associano preferenzialmente con CSP: perciò, in soggetti con IBD ed alterazioni del quadro di funzionalità epatica, bisogna mettersi in guardia, perché è del tutto verosimile che possano essere affetti da CSP.

1. NEOPLASIE

Slides 55-56

Per ultime, le neoplasie, di cui abbiamo già detto le sedi: vie biliari e organi anatomicamente e/o funzionalmente correlati (pancreas, papilla di Vater, duodeno).

Le caratteristiche cliniche sono completamente diverse da quanto visto finora: avete ittero e dolore (continuo), che può essere lieve (e, quindi, venire associato all'ittero) o particolarmente importante; la febbre è raramente associata (se non nelle fasi più avanzate della patologia, in cui ci sono già metastasi ed in cui le caratteristiche sono diverse).

La clinica è importante nella formulazione dell'ipotesi diagnostica più probabile e, come già detto più volte, dipende dalla situazione che ci troviamo davanti: in questi casi, i soggetti più suscettibili di neoplasie pancreatiche o biliari sono sicuramente soggetti che hanno superato i 50 anni, per cui questa “suscettibilità” aumenta con l'aumentare dell'età.

Slide 57, “Tipi di neoplasie condizionanti ittero”

Il primo passo da fare è sicuramente dimostrare che l'ittero in questione è un ittero colestatico: è sufficiente fare un dosaggio della bilirubina ematica (totale e diretta), che fornisce indicazioni sulla natura pre-epatica, epatica o post-epatica dell'ittero; nel caso sia confermata l'ipotesi di ittero post-epatico, sono necessarie ulteriori indagini strumentali per osservare ciò che sta a valle del fegato.

Al di là delle cause “classiche”, anche le neoplasie possono essere responsabili dell'insorgenza dell'ittero; in particolare, consideriamo i seguenti tipi di neoplasie (in ordine di probabilità decrescente):

- pancreas, coledoco e colecisti, duodeno e papilla di Vater (ittero post-epatico)
- fegato (ittero epatico)
- ematologiche (linfomi), coinvolgenti le stazioni linfonodali dell'ilo epatico (ittero post-epatico)

L'iter diagnostico prevede una RM che, anche se costosa, è in grado di fornire un quadro anatomico della regione che si intende sondare; spesso, può essere preceduta da un'eco addome: generalmente, viene fatta per dimostrare che l'ittero colestatico ha determinato una verosimile dilatazione delle vie biliari a monte. Non è raro, però, trovare casi di ittero colestatico senza dilatazione delle vie biliari: questo rende assai improbabile l'ipotesi di neoplasia. Ecco quindi che eseguire l'ecografia come primo esame strumentale può fornire informazioni preziose per eseguire o meno una RM, a seconda che ce ne sia o meno l'esigenza.

Lezione di Gastroenterologia del 29/10/2013 (1)

GASTROLOGIA

SBOBINATORE: POZZER NICOLA

REVISORE: ROBERTA CASTELLANI

PROF: BENINI

DIARREA

A livello mondiale la diarrea acuta è la causa principale di mortalità soprattutto nei bambini, noi però parleremo soprattutto della diarrea cronica perché è quella che qui da noi pone i maggiori problemi di diagnostica differenziale. Rimane comunque più diffusa la diarrea acuta.

La diarrea acuta è autolimitante, della durata di 2-3 settimane, di solito infettiva e di facile previsione rispetto all'andamento (o si risolve o il paziente muore) mentre chiamiamo **diarrea cronica quella che dura più di 3 settimane, spesso dovuta a varie cause**. La morte per diarrea acuta è assolutamente rara dalle nostre parti; mentre nei paesi del terzo mondo frequenti sono diaree causate da infezioni da colera che causano una perdita di 5-6 L di acqua al giorno con le feci, inoltre l'unica acqua a disposizione è pesantemente contaminata, pertanto anni fa si osservava l'associazione tra introito di acqua e scariche diarroiche e dunque vi era la tendenza a far migliorare la diarrea diminuendo l'acqua ingerita, ciò però comportava la morte del paziente per disidratazione, a maggior ragione se di età infantile. E' importante in questo caso mantenere l'idratazione con acqua potabile e facilmente assorbibile, grazie all'aggiunta di zucchero e sale. Questo perché, a livello intestinale, il carrier del sodio funziona meglio se lega a livello luminale non solo il sodio, ma anche lo zucchero.

Nella **DIARREA** ci sono feci acquose di aumentato volume, nella **DISSENTERIA** le feci contengono anche muco-pus e sangue che richiama a batteri come la Shigella, che causa una infiammazione del colon con formazione di petecchie (segno dell'infezione da parte di un batterio enteroinvasivo).

Ci sono inoltre, forme di diarrea che non sono infettive, ma bensì infestative, ovvero causate da parassiti.

Ci sono ampi spettri di manifestazioni di diarrea: da casi di aumentata frequenza/urgenza, a forme di diarrea abbastanza leggere. E' fondamentale indagare se il paziente ha "urgenza" perché, ad esempio, ha il retto infiammato e quindi meno distendibile, che porta a perdite improvvise (spesso negate per imbarazzo dal paziente), o magari soffre di incontinenza fecale, che può non essere liquida e quindi può non essere diarrea. **Quindi importante distinguere la diarrea dall'incontinenza fecale.** Bisogna porre attenzione, inoltre, anche al paziente continente per feci solide, ma che diventa incontinente se le feci diventano liquide.

Diarrea Acuta

Per il ruolo che stanno assumendo anche qui da noi, negli ospedali, **tratteremo 2 cause di DIARREA ACUTA** dovuta a batteri che causano una più lenta risoluzione. Sono forme a cui non eravamo più abituati e che sono tornate prepotentemente "di moda" con i viaggi nei paesi tropicali, questo perché sono dei batteri resistenti e a cui riusciamo ad opporre solo una difesa innata (a più ampio spettro, ma meno efficace), che è rivolta ad un gruppo di batteri e non allo specifico batterio.

• **CLOSTRIDIUM DIFFICILE** causa continue epidemie in tutta Europa e soprattutto nelle strutture nosocomiali. Anaerobio, Gram + e produce spore (resistenti ai gel alcolici con clorexidina, quindi solo lavandosi le mani con acqua è possibile evitare la trasmissione di spore da un paziente all'altro in reparto). Produce 2 tossine: A e B, che se non prodotte dal batterio, questo non è pericoloso, tanto che può essere presente nel colon di un soggetto normale; pertanto, da un punto di vista diagnostico, è importante rilevare la presenza delle tossine (in particolare la B), che sono frequente causa di diarrea nosocomiale. Da un punto di vista istologico si osserva la formazione di una *pseudo-membrana biancastra* che riveste l'epitelio, il quale viene progressivamente distrutto dando luogo ad una "esplosione" di essudato fibrinoso ricco di cellule infiammatorie con caratteristico aspetto a "cratere di vulcano", che verrà poi rivestito da queste pseudomembrane; queste ultime se tolte lasciano un'erosione che sanguina facilmente.

Questo batterio ha avuto una esplosione dal 2000 che ha interessato i paesi più industrializzati con un ceppo particolarmente virulento, che aveva una delezione di un particolare gene che causava un aumento di produzione della tossina e inoltre era resistente ai chinolonici e alla clindamicina (antibiotico ad ampio spettro che venne utilizzato sempre meno a causa della diarrea che si associava alla sua somministrazione; infatti inizialmente quest'ultima veniva denominata "diarrea da clindamicina", successivamente si capì che era causata dal C.Difficile). Il rischio di contrarre un'infezione da C.Difficile aumenta di 4 volte se usati cefalosporine o fluorochinolonici (che sono gli antibiotici più frequentemente somministrati).

Le cause di questa esplosione sono: l'insorgenza di un ceppo più virulento, l'utilizzo di gel alcolico, ospedali affollati, pazienti più anziani e i farmaci. I farmaci che ne facilitano l'infezione sono estremamente comuni come cefalosporine, chinolonici (molto utilizzati perché comodi perché somministrati per via orale e hanno un tempo di copertura elevato), IPP (*non si sa come agisca il IPP a questo aumento*) e immunosoppressori.

Tuttavia solo qualche volta l'uso di antibiotici è associato al C.Difficile perché, ad esempio, è stata riscontrata in donne gravide, che proprio per il loro stato non assumono alcuna terapia antibiotica; inoltre in metà dei casi non c'è uso di antibiotici e in 1/3 non c'è né ospedalizzazione né uso di antibiotici a precedere l'infezione e non si sa bene perché. Inoltre, nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali, come colite ulcerosa o morbo di Crohn, può essere frequente l'infezione da C.Difficile e spesso questa si associa ad una riacutizzazione della malattia, sono pazienti più giovani della media, la mortalità aumenta di 4 volte, perché possiede un colon più fragile e più predisposto a complicanze quali il megacolon tossico, infine la durata dell'ospedalizzazione è maggiore.

Non vi è una sola forma di malattia associata, infatti, si va da una lieve diarrea, ad una "colite", alla colite severa o pseudo membranosa, al megacolon tossico, fino ad arrivare ad una morte rapidissima tipica nei pazienti anziani. I sintomi sono: febbre alta, dolore addominale, leucocitosi (fino a 17-30000 globuli bianchi), ipoalbuminemia (per trasudazione di albumine con muco-pus); molto grave è se la diarrea cessa a causa di una paresi intestinale, quadro che richiede una colectomia d'urgenza, per prevenire una perforazione e la morte del paziente.

Terapia: nelle forme più leggere sono utilizzati il **metronidazolo (Flagyl)** (cp 250mgX4/die) e **vancomicina** (solitamente somministrato per via venosa contro le infezioni da Staphilococchi perché è un farmaco che non viene assorbito, ma in questo caso è usato per via orale, poiché è assolutamente inutile darla per via venosa dato che non viene secreta per via biliare e resta in circolo e, in caso di infezione da C. Difficile, non serve avere il circolo stabilizzato, poiché il battere rimane nel colon) e hanno entrambi 98% di efficacia. La differenza di efficacia è nei casi gravi, in cui metronidazolo è efficace nel 75%, mentre la vancomicina al 97%. C'è una terapia promettente che si basa sul ruolo della flora batterica per evitare le ricadute, che si basa sul **trapianto di feci**, ovvero infusione di feci (solitamente di un consanguineo) nel cieco del paziente; i risultati sono estremamente promettenti, tanto che negli USA stanno cercando di filtrare solo i batteri dalle feci, per riporli in capsule gastroprotette da poter somministrare per bocca.

• Un'altra causa di diarrea acuta insorta negli ultimi tempi è la cosiddetta "**diarrea da McDonald**" in cui batteri **E.Coli Enteroinvasivi** chiamati **0157**, particolarmente aggressivi, tanto che portano molto rapidamente ad una insufficienza epatica da sindrome uremico emolitica. L'unica cosa che si può fare è limitare i siti possibili di distribuzione di questo batterio, si pensava fosse la carne, ma in realtà erano delle verdure che erano state cosparse di liquame contaminato da E. Coli per farle crescere meglio.

Diarrea Cronica

Le feci sono liquide, con peso maggiore di 200g al giorno che sta ad indicare un maggior contenuto di acqua (con un dieta ricca di fibre il peso può essere anche 300g, senza che ci sia necessariamente diarrea), durata maggiore di 3 settimane. Importante chiedere

se c'è tenesmo (sensazione di continua necessità di andare in bagno) per il rischio di un tumore al retto; se il paziente avverte tenesmo suggerisce che la causa di infiammazione sia bassa: colon e retto. Presenza di un eventuale ritmo nictemerale: il paziente con salmonellosi va di corpo ogni 2 ore di giorno e di notte, se invece ci sono determinati momenti fa pensare anche ad una componente di tensione psicologica e non solo organica.

Le possibili cause di diarrea cronica sono tantissime e quindi bisogna prima orientarsi con il colloquio o con l'esame obiettivo verso gruppi di diarree: da **cause secretorie, osmotiche, steatorrea** (o da limitata produzione pancreatico o da limitato assorbimento), **cause infiammatorie, malassorbimento** fino alla **diarrea fittizia**.

(mostra slide riguardo ai volumi di liquidi nell'intestino)

if ~ **Normalmente** ogni giorno lasciano il duodeno circa 10L di liquido, in gran parte legati alle secrezioni, di questi 8,5L vengono riassorbiti nel piccolo intestino, per la gran parte nella parte alta; al colon arrivano 1,5L e ne riassorbirà 1,4L, lasciando nelle feci solo 100ml di acqua. E' molto efficiente il digiuno perché deve assorbire sale da una soluzione molto ricca in sale e quindi è molto facile ottenere questo pompaggio contro un piccolo gradiente di pressione tra la quantità di acqua e sale che c'è nel lume e quella che c'è nel sangue; dunque piccoli gradienti pressioni, grossi volumi; rapidamente assorbe 8,5 L e li pompa contro un piccolo gradiente di pressione. Nel colon tirar fuori acqua nelle feci che stanno diventando solide è più difficile e quindi serve una pompa con portata minore ma una capacità di vincere gradienti di pressione osmotica molto più elevati.

if ~ Se per caso **non funziona piccolo intestino**, arrivano nel colon 5,5L di acqua anziché 1,5 L (tipico caso è colera); il colon riesce ad aumentare di 3 volte la propria capacità di assorbimento, e questo vuol dire che i volumi saranno grossi, ma l'urgenza non sarà particolarmente feroce, poiché il colon è ancora in grado di lavorare bene.

if ~ Se **non funziona il colon**, può perdere 0,5L ma dato che il colon è irritato andrà dieci volte al bagno per espellere quel 0,5L con forte urgenza, ci saranno quindi piccoli volumi di acqua e grossi volumi di gas.

Importante! la concentrazione osmotica dell'intestino e dello stomaco è in entrambi pari a quella del plasma.

Diarrea osmotica:

Quando bevo una sostanza che non riesce ad essere riassorbita e rimane nel lume, la concentrazione osmotica delle feci del soggetto rimane comunque isosmotica. Se ho una sostanza che trattiene acqua ed ha una capacità osmotica il sangue cercherà di riassorbire tutto il sale che può, ma resta comunque questa sostanza che trattiene acqua e quindi per mantenere l'isosmolarità cambieranno gli ioni. Di solito nelle feci sono rilevabili gli ioni positivi (quelli negativi sono uguali) che dovrebbero aver la stessa concentrazione del plasma, quando questo **gap anionico** è variato allora è una diarrea osmotica. Questo tipo di diarrea è semplicemente risolvibile con un digiuno assoluto. Ciò che causa questa diarrea sono ad esempio degli zuccheri mal assorbiti che rimangono all'interno del colon tipo il sorbitolo, nei celiaci, deficit di disaccaridasi; diarrea da magnesio (contenuto negli antiacidi), eccessiva assunzione di zuccheri mal assorbibili tipo quelli nelle castagne, kiwi, uva; diarrea da polietilenglicole. Particolare è l'uso di lassativi nei casi di anoressia nervosa (per distendere l'addome), pazienti che si inducono la diarrea per essere "studiati", nella sindrome di Polle-Munchausen (**APPROFONDIMENTO PRESO DA INTERNET CHE HO PENSATO POTESSE ESSERE INTERESSANTE. Si tratta di un disturbo di quelli definiti come "fittizi", i quali sono caratterizzati da sintomi fisici o psichici che sono prodotti o simulati intenzionalmente al fine di assumere il ruolo di malato; nel caso della S. di Polle la malattia viene provocata su un'altra persona. Può accadere, per esempio, che una madre, spinta dal desiderio di essere al centro dell'attenzione, attribuisca una malattia che in realtà non esiste alla figlia, costringendola ad assumere farmaci e a svolgere continue visite mediche, intaccando realmente la sua salute.**)

• **Diarrea da deficit da lattasi**, enzima contenuto nell'orletto a spazzola degli enterociti che spezza il lattosio in glucosio e galattosio (le uniche componenti a poter essere assorbite); nei bambini piccoli il deficit congenito è rarissimo. Molto più frequente è il **deficit primitivo** dell'adulto geneticamente determinato, c'è anche quello **secondario** da patologia della mucosa, come nel paziente con morbo celiaco in cui si riduce la superficie assorbente e di conseguenza anche della quantità di lattasi. Il lattosio se non è assorbito nell'intestino, arriva al colon dove si trasformerà in idrogeno, CO₂, e metano che vengono assorbiti e arrivano nei polmoni attraverso il sangue e questo idrogeno molto diffusibile viene espulso con il respiro; per questo c'è il **test con respiro del lattosio**, che consente di rilevare l'incapacità di assorbimento dello zucchero. Man mano che si procede con gli anni si perde lattasi (una persona che mal assorbe il lattosio ne ha decisamente meno –osservazione con colorazione immunoperossidasi) a causa della repressione del gene che la codifica, ma non ci si accorge di questo deficit progressivo finché non insorge la diarrea; circa il 70% della popolazione di 60 anni ha un deficit di lattasi, basta solo regolare la quantità di lattosio che ognuno può assumere.

Ci sono diverse variabili che modificano quanto uno è disturbato: osmolarità e contenuto lipidico elevati in un pasto (perché concentrati e stomaco si svuota più lentamente), svuotamento gastrico (chi ha uno svuotamento rapido è più probabile che abbia i sintomi), quantità di lattosio, la flora batterica.

Uno studio mostra che in 100 soggetti, con mal assorbimento di lattosio, alimentati con una dieta a basse dosi di lattosio (da 3 a 18g) mostravano pochissimi casi di sintomi e per lo più stabili al crescere della dose, finché aumentando fino a 50g tutti stavano male. Vuol dire che bisogna superare almeno i 20g di lattosio per stare male.

(mostra delle slide riguardo alla quantità di lattosio nei vari alimenti Ndr)

Il contenuto in lattosio in 100g di vari prodotti è pari a: latte 4-5g, yogurt 3g, burro e panna 4-5g, mozzarella 4g, mentre tutti gli altri formaggi non contengono lattosio. In conclusione **non bisogna dire di evitare qualsiasi latticino**, perché si rischia, negli intolleranti al lattosio, di determinare un calo della concentrazione di calcio e di conseguenza una maggiore fragilità ossea.

Diarrea secretoria:

c'è una secrezione di elettroliti e che trattengono acqua nel lume intestinale, le feci sono abbondanti e acquose ma hanno due caratteristiche principali: la diarrea non cessa anche con il digiuno, gap osmolare è inferiore a 50ml perché è stato pompato sale, e di conseguenza acqua, all'interno del lume.

Le cause di questa diarrea sono:

- uso e abuso di lassativi irritanti (che portano ad una ipokaliemia e perfino a rabdomiolisi).
- Infezioni (da colera, da E.Coli 0157).
- Malattie infiammatorie croniche intestinali.
- Resezione intestinale (perché non riassorbe tutta l'acqua e sale).
- Malassorbimento di sali biliari, essi vengono, in parte, riassorbiti a livello dell'ultima ansa dell'intestino tenue grazie a specifici carrier che mantengono il circolo entero-epatico, indispensabile per permette ad ogni pasto di far ricircolare 4-5 volte i sali biliari; se l'ultima ansa intestinale viene resecata (per morbo di Crohn o necrosi) questi sali biliari arrivano al colon, poiché non vi è più nessuna ansa a monte in grado di riassorbirli, dove inducono una diarrea tipica: con volumi molto elevati, post-prandiale, possibili sintomi vagali in caso di tentativo di resistenza del paziente, i sali biliari, essendo sostanze tensioattive, inducono la formazione di schiuma nell'acqua, inoltre il paziente ha una sensazione di unto in seguito a defecazione. Queste diarree possono venire in un paziente con colite microscopica o con diabete (per uso colestiramina che impedisce riassorbimento sali biliari).
- Ci sono forme tipo quelle dei carcinoidi, dei tumori endocrini che producono diarrea secretoria che non passa con il digiuno.
- Intestino corto può essere una causa.

Diarrea motoria:

c'è un'alterazione della motilità che può causare una diarrea di due tipi:

- Legata ad una alterazione di una normale attività intestinale.
- Legata ad una ridotta peristalsi, ad esempio nel diabete (la motilità intestinale normale ha un'alternarsi ogni 1,5h di "treni di onde" violentissimi che spazzano via tutti i residui, impedendo l'assorbimento e la colonizzazione dei batteri) in cui viene persa quest'abilità di liberare il piccolo intestino e ciò causa una colonizzazione dei batteri che causano una infiammazione cronica e quindi diarrea.

Domanda: "non ho capito la questione del gap anionico, il contenuto del lume cambia..."

Risposta: acqua con 30g di lattosio e sale, una parte dell'acqua viene riassorbita con il sale ma una parte resterà nel lume con il lattosio che non si riesce ad assorbire; quello che resta è sempre isosmotico però il volume è aumentato. Se misuro la concentrazione osmotica dell'intestino e quella del siero in quel momento risulta uguale al 100%.

Domanda: *audio incomprensibile Ndr*

Risposta: non esiste una intolleranza al lattosio assoluta, esiste una intolleranza che dipende individualmente dalle quantità di lattosio dal momento in cui insorgono i sintomi.

Domanda: "la colestiramina legando i sali biliari non richiama acqua?"

Risposta: No perché è una resina che quando lega i sali biliari ne fa perdere la capacità irritante.

Lezione di Gastroenterologia del 5/11/2013 (1)

Lezione di Gastroenterologia del 5/11/2013

Prof. Frulloni

Sbobinatore: Morbin Giorgia

Revisore: Brioschi Andrea

La Pancreatite Cronica

La pancreatite acuta e la pancreatite cronica sono malattie in cui le vie biliari e il pancreas sono in realtà in stretta connessione. I [bias???registrazione disturbata] biliare in primis, ma anche autoimmunità e altre patologie neoplastiche sono molto simili, i tumori mucinosi bradicali del pancreas sono del tutto analoghi a quelle delle vie biliari. L'adenocarcinoma e il colangiocarcinoma sono molto simili all'adenocarcinoma del pancreas come istogenesi (tant'è che è uscito recentemente un articolo in cui si diceva che quando c'è una patologia biliare c'è sempre una controparte pancreaticata).

Vedremo anche oggi che questa stretta relazione tra vie biliari e pancreas la troviamo anche nella pancreatite cronica. Molti pensano che le forme acute e cronica siano due malattie distinte in realtà probabilmente la cronica è una evoluzione di alcune forme di p. acuta. È lo stesso che succede con le epatiti infettive: non tutte le epatiti C evolvono in epatite cronica o cirrosica, non tutte le epatiti B evolvono in cirrosi.

Per quello che riguarda la pancreatite cronica:

prevalenza (casi di malattia per anno; diversa da Incidenza, ossia nuovi casi di malattia per anno): difficile stabilirla, per tanti motivi. Uno dei motivi è anche che nei paesi che usano i codici [idc9], quelli che usiamo noi adesso, computerizzati, tipo Danimarca, Svezia, i paesi del nord europa hanno la codifica di malattia già da tantissimi anni (hanno fatto studi epidemiologici). E' molto difficile perché molto spesso è difficile tenere distinta una pancreatite ricorrente: è una pancreatite acuta che recidiva o una cronica che inizialmente si manifesta come ricorrenze di pancreatite, di dolore?

Comunque, la prevalenza è di 40-200 casi/100 000 abitanti all'anno (in realtà più verso i 100/ 100 000); è una prevalenza alta considerando che la Cirrosi ce l'ha di 60 casi/ 100 000 ab.

La pancreatite cronica è meno impegnativa dal punto di vista medico, se non nella fase di dolore, rispetto alla cirrosi che ha una mortalità alta dovuta al lungo decorso e alle complicanze della malattia.

Il fegato è un organo vitale, il pancreas no. Ci sono pazienti sottoposti a pancreatectomia totale che vengono trattati tranquillamente con terapia insulinica ed enzimi digestivi per os.

C'è la percezione di una maggior frequenza delle forme epatiche, in realtà forse è più frequente la pancreatite cronica.

Colpisce il sesso maschile tra il 60-70%, più verso il 60%

L'età di insorgenza è attorno alla 4^a-5^a decade (tra i 30 e i 50 anni). Esistono molti casi atipici con insorgenza a 70 anni o con insorgenza giovanile: questo dipende molto dalla tipologia di pancreatite cronica.

Almeno nei paesi occidentali è associato a uso alcolico e tabagico: il fumo è stato rivalutato soprattutto negli ultimi 15-20 anni, l'alcool invece è un dato che sappiamo già dal 1800. I primi casi di pancreatite cronica vengono descritti come pazienti forti bevitori, il fumo era meno considerato. Questo non vale per i paesi asiatici.

In realtà non esiste un solo tipo di pancreatite cronica, ma ne esistono svariati tipi con caratteristiche cliniche ed epidemiologiche molto differenti tra di loro.

N.B: quello che soprattutto dovreste sapere (e che vi chiederò all'esame) è che indipendentemente dal tipo di pancreatite cronica, l'evoluzione finale è uguale per tutti!

Tutti i tipi vanno incontro a fibrosi e a insufficienza endocrina ed esocrina dell'organo, anche all'imaging diventano tutti uguali. Si riescono a distinguere i vari quadri di pancreatite cronica solo ai primi stadi, in fase molto avanzata non si riesce a capire che tipo di malattia si ha di fronte né si riesce d'altra parte a trattarla dal punto di vista eziologico. E' un po' come avviene con la cirrosi da virus dell'epatite C: si possono usare i farmaci antivirali in una fase iniziale della malattia, in una epatite cronica iniziale e anche una fase un po' più avanzata ma nella cirrosi non si può più fare nulla dal punto di vista eziologico. Si trattano i sintomi ma non si tratta più la causa della malattia. Lo stesso avviene per la pancreatite cronica.

Per quanto riguarda l'alcool, non è un fattore eziologico della malattia ma un fattore patogenetico: da solo non causa la p. cronica ma accelera drammaticamente l'evoluzione verso gli stadi avanzati della malattia: è fibrogenetico, agisce sulle cellule stellate pancreatiche con dei meccanismi ben definiti.

Questo non è mai stato accettato dai tedeschi né dagli americani: hanno sempre parlato di pancreatite cronica alcolica. Questo ha determinato sui pazienti situazioni imbarazzanti: quando uno aveva una pancreatite cronica automaticamente veniva etichettato come "alcolista".

Qui si vedono i dati epidemiologici in letteratura nel mondo: molto alto negli USA, in Africa; alto in Europa; in Asia, ad eccezione dell'Australia, si parla di frequenza di bevitori in percentuale molto più bassa.

Nel 2008 escono 4 lavori contemporaneamente eseguiti da: Verona (893 pazienti), India (oltre 1000 pazienti), USA (500 pz) e Cina (oltre 2000 pz). Tutti danno una frequenza di abuso alcolico nel 40% dei pazienti, e questo è quello che tutt'oggi vediamo nella pratica clinica. Verona: attorno al 25%. L'alcool viene riconosciuto non come causa della malattia ma come fattore patogenetico. Questo riflette quello che si vede nell'animale da esperimento: le evidenze sperimentali dicono che se viene intossicato un animale da esperimento non si determina una pancreatite cronica ma una fibrosi pancreatica! Viene stimolata quindi la produzione di tessuto connettivo del pancreas. Lo sapevano bene gli anatomopatologi che quando facevano le autopsie vedevano pancreas molto fibrotici ma che non avevano un quadro di pancreatite cronica istologica, che si caratterizza per infiammazione, per dilatazione duttale, per presenza di calcificazioni, per tutta una serie di caratteristiche che non erano quelle che loro osservavano nelle autopsie. L'anatomopatologo più famoso al mondo diceva che quella fibrosa era data da abuso alcolico, quindi l'alcool dava fibrosi non p. cronica. Per avere p. cronica dal punto di vista sperimentale si deve associare all'alcool un'ostruzione del dotto.

Esperimento classico nel cane: gli veniva chiuso uno dei 2 dotti che drenano dal pancreas, veniva somministrato alcool per os. Nella ostruzione semplice si aveva p. cronica, se invece veniva somministrato insieme alcool venivano fuori delle calcificazioni, quindi una malattia molto più estesa quantificandola dal punto di vista anatomopatologico rispetto all'ostruzione che avveniva da sola. Quindi l'alcool AGGRAVA la malattia in maniera molto importante.

Sempre da un punto di vista sperimentale il Prof. Gavallini diceva che la pancreatite come altre patologie del sistema gastrointestinale è un problema idraulico: dev'esserci un sistema duttale ostruito. Sperimentalmente sappiamo che chiudendo il dotto principale pancreatico di un animale da esperimento non si determina la p. cronica ma un'atrofia pancreatica.

Nell'uomo, molti anni fa, dopo intervento di restrizione pancreatica per evitare la comparsa di fistole veniva dato del neoprene - una colla- che chiude completamente il dotto pancreatico. I chirurghi dopo qualche anno si sono accorti che questa procedura mandava in atrofia il pancreas, la stessa cosa che succede a livello sperimentale. Infatti non viene più utilizzato il neoprene.

Se invece viene ostruito il dotto in modo parziale e in modo temporaneo (dopo viene riaperto) si determina nell'animale da esperimento una pancreatite acuta. Per avere una pancreatite cronica c'è bisogno di un'ostruzione parziale e permanente, cioè che rimanga nel tempo.

Il cane è l'animale da esperimento più interessante perché ha 2 dotti che scaricano dal pancreas, per cui per avere un'ostruzione parziale basta chiuderne uno e ne rimane uno solo che drena. Quindi ovviamente abbiamo un'ostruzione standardizzata del 50%. Se intossichiamo con alcool/nicotina l'animale tutta la fibrosi pancreatica compare più rapidamente: per esempio ci saranno molto più calcificazioni che nell'ostruzione duttale semplice.

Il fumo determina calcificazioni in tutto l'organismo e quindi anche nel pancreas. Da ricordare quindi che, dal punto di vista patogenetico, c'è bisogno di un'ostruzione parziale e permanente.

Stessa situazione avviene nell'uomo. Ma quali sono le cause che determinano ostruzione del dotto?

Ce ne sono molteplici:

1. stenosi dell'Oddi: possono essere esiti di pancreatite acute necrotizzante (vedi lez. Pancreatite acuta: dotto di Wirsung risulta stenotizzato, fibrotico, il lume si riduce e determina pancreatite cronica a monte) autoimmunità: molto peculiare quella del pancreas

2. tumori: non da adenocarcinoma del pancreas perché ha una sopravvivenza di 3-6 mesi; il paziente muore prima che si sviluppi la p. cronica secondaria a un tumore, tant'è che si parla di tumore a lenta crescita: t. endocrini, t. intraduttali, t. cistici che coinvolgono il sistema duttale determinando un'ostruzione e questo ovviamente determina una p. cronica a monte.

I chirurghi sanno che a monte di un adenocarcinoma c'è una pancreatite cronica ma la rilevanza clinica è data dall'adenocarcinoma, non dalla pancreatite. Nel caso dei tumori a lenta crescita si possono avere delle manifestazioni simili a quelle di una pancreatite cronica ma in realtà la causa è una neoplasia, che quindi va ricercata.

3. Mutazioni genetiche: si conoscono almeno 3 geni, che sono quelli più importanti:

CFTR;
PRSS;
SPINK;

4. Patologia parete duodenale: all'interno si possono trovare delle isole eterotopiche con un sistema duttale che va a finire nel dotto di Santorini e quindi verso la papilla minor che ha una direzione di flusso che contrasta con quella del pancreas vero e proprio, cioè la direzione di flusso del pancreas va verso la papilla, quella della parete duodenale va nella direzione opposta. Potrebbe esserci quindi un' ostruzione funzionale non legata a stenosi del dotto ma alla direzione di flusso e che spesso è aggravata da fattori che tendono a rendere più spesso il succo pancreatico, in primis l'alcool.

DOMANDA STUDENTESSA: quindi ci sono delle isole DENTRO la parete del duodeno?

Risposta: sì, drenano sempre nel dotto principale pancreatico ma è più vicino al dotto di Santorini che drena la parte laterale-alta del pancreas. La direzione di flusso è contraria: una è verso la papilla minor, l'altra si allontana. Questo determinerebbe insieme al consumo alcolico la comparsa dell'infiammazione di quel tessuto pancreatico all'interno della parete duodenale. Ma allora perchè una persona poi ha la pancreatite anche su tutto il resto del pancreas?

Classificazione di Verona:

1. Stenosi oddiane
2. Distrofia cistica parete duodenale= pancreatite paraduodenale.
3. Autoimmunità
4. Tumori a crescita lenta
5. Anomalie anatomiche
6. Mutazioni genetiche
7. Esiti PA grave
8. Altre?

Differenti malattie ma con comune evoluzione: si riescono a distinguere solo agli stadi più precoci.

Il trattamento della malattia sarà diverso a seconda del tipo di malattia. Ad esempio nella pancreatite autoimmune si userà una terapia immunosoppressiva con cortisone, con biologici (ultimamente più utilizzati); nei tumori a lenta crescita si userà una terapia chirurgica.

1. Stenosi dell'Oddi: stesso concetto della pancreatite acuta. Passa il calcolo, determina alterazione dello sfintere di Oddi e determina ostruzione. Si avrà pancreatite acuta in caso di ostruzione temporanea, per esempio a causa di un calcolo che determina edema ma che poi esce e il tutto si risolve. La cronica invece è causata dal passaggio di molteplici calcoli e da ostruzioni fibrotiche perchè l'ostruzione diventa permanente, il danno diventa cronico. La stenosi dell'Oddi è legata quindi a una patologia biliare, anche se è difficilissima da dimostrare se non tramite l'anatomia patologica.

[slide RMCP colangio-Wirsung]

Le disfunzioni dell'Oddi si distinguono in:

organiche: P. cronica → papilla aperta in endoscopia, si riducono il dolore e la frequenza degli attacchi di pancreatite acuta oltre a rallentare/fermare la pancreatite cronica.

funzionali: P. acuta

Non c'è prevalenza di sesso, i pazienti non bevono e non fumano, hanno una storia di coliche biliari e quindi è più probabile che lo sfintere ceda, hanno episodi di pancreatite.

2. Pancreatite paraduodenale (varie denominazioni, tipica delle malattie pancreatiche. Il prof legge la slide "terminologia in letteratura: groove p., distrofia cistica della parete duodenale,...)

Viene chiamata dai tedeschi anche Groove pancreatitis (pancreatite "pura") perchè la zona di origine è la "zona groove" che è compresa tra coledoco, duodeno e pancreas. Questa è la stessa zona della parete duodenale dove sono presenti le isole pancreatiche che nella pancreatite duodenale si infiammano. Questa patologia viene diagnosticata nei forti bevitori/fumatori maschi praticamente solo grazie all'anamnesi. Gli anatomopatologi confermano che alcuni di questi pazienti venivano operati per sospetto di un tumore che talvolta era messo in una posizione che determinava ostruzione del coledoco.

Tornando alla domanda di prima: perchè il pancreas è coinvolto? Perchè la zona groove tende a crescere verso 3 aree:

duodeno → restringe il lume duodenale e clinicamente determina vomito

vie biliari → si dilatano

pancreas → disloca / ostruisce il Wirsung determinando comparsa di pancreatite cronica su tutto il pancreas (del corpo e della

coda). E' importante diagnosticarla perchè la terapia comporta una duodeno-cefalo-pancreasectomia, intervento che viene utilizzato nei tumori del pancreas però i pazienti che vengono operati, soprattutto se hanno una forma ancora limitata al duodeno, stanno benissimo e poi guariscono.

Caratteristiche cliniche:

maschi

forti bevitori/ fumatori

lamentano dolore continuo, sembra quasi quello di un tumore pancreatico

dimagrimento

vomito

ittero

...tutti aspetti legati al coinvolgimento delle vie biliari o del duodeno.

3. Pancreatite autoimmune ("one like no-one"): l'istologia di questa patologia è diversa da tutte le altre forme di pancreatite (che si assomigliano tutte), il suo quadro anatomopatologico è unico. Siccome non si conosceva bene questa patologia, si usavano sempre nomi diversi (es. granulomatosa, linfoplasmacitica, ecc....il prof legge la slide della terminologia in letteratura). Alla fine è stata definita nel 1995 come "pancreatite autoimmune" da un giapponese che presentò 3 casi in cui secondo lui era presente un meccanismo autoimmune.

Caratteristiche: grosso infiltrato infiammatorio, presenza di fibrosi, dotti circondati e chiusi dai linfociti. Queste lesioni si alternano ad aree di tessuto normale, un po' come avviene nel morbo di Chron (vs pancreas normale: sistema duttale e acini, piccola parte di connettivo con un po' di fibrosi...vedi immagini slide)

Patogenesi: dotti attaccati dai granulociti, lesioni dette "celle"; ne esistono di 2 tipi: tipo I e tipo II (ma questo non dovete saperlo perchè inizia ad essere molto specialistico)

Problema clinico: massa che poteva sembrare un tumore, che poi non veniva riscontrato. Dopo un po' di caos sono riusciti a trovare il quadro clinico.

Altro problema era la presenza di ittero (perchè il processo autoimmune determina anche colangite) senza una massa: il chirurgo quindi operava lo stesso per paura che fosse un tumore.

I radiologi sostengono che esistono delle "forme focali" in cui è presente un'area simil-tumorale nella testa del pancreas, con corpo e coda normali. Esistono delle forme che coinvolgono tutto il pancreas: viene persa la lobulatura tipica del pancreas, con "aspetto a wurstel". È una malattia che si associa ad altre patologie autoimmuni, soprattutto colite ulcerosa. Esistono tutta un'altra serie di patologie che possono essere coinvolte insieme ad un aumento delle IgG4; è una cosa molto peculiare, infatti si parla di malattia sistemica IgG4-correlata: esiste tutta una serie di malattie autoimmuni associate alla pancreatite autoimmune che può coinvolgere il tratto gastro-intestinale, polmone, retroperitoneo, linfonodi, mediastino, tiroide, anche encefalo....ovviamente la più frequente è quella al colon.

La diagnosi si basa su 5 criteri:

-istologia

-imaging

-TAC + RMN

-sierologia → dosaggio IgG4

-coinvolgimento degli altri organi

RISPOSTA ALLA TERAPIA STEROIDEA !!!!

Caratteristiche cliniche:

questi pazienti sono **NON BEVITORI e NON FUMATORI**;

età media 40 anni (60 in Asia);

associazione con malattie autoimmuni (importante l'anamnesi per vedere se c'è una storia di autoimmunità che può dare indicazione di una patologia infiammatoria di tipo autoimmunitario);

le forme focali si associano ad ittero, come avviene in maniera del tutto sovrapponibile a quello che succede con il cancro del pancreas;

le forme diffuse si associano alla pancreatite acuta che però è atipica: le amilasi si alzano di poco, il dolore non è presente o è molto lieve (vs p. classica in cui il paziente talvolta necessita della morfina per trattare il dolore)

e soprattutto i pazienti rispondono in maniera drammatica alla terapia steroidea: dopo 3 settimane di cortisone la malattia sparisce completamente, tanto che questo è uno dei criteri di diagnosi.

4. Mutazioni geniche:

CFTR → codifica per il canale del cloro. Se è mutato - nel 3-4% della popolazione italiana è in eterozigosi, quindi questi individui sono i cosiddetti portatori sani perchè il canale del cloro nei pazienti con singola mutazione deve essere ridotto del 50%. Per avere il danno bisogna avere una riduzione dei canali del cloro del 90-95%, e quindi 2 mutazioni maggiori che alterano la funzionalità di questo canale del cloro. Quando è mutato viene secreto meno cloro e quindi anche meno sodio e meno acqua, non solo nel pancreas ma anche nelle ghiandole sudoripare, dell'intestino e del testicolo (azoospermia e oligospermia sono infatti manifestazioni della fibrosi cistica).

Tutte le secrezioni sono più dense e quindi si formano dei tappi di muco nel pancreas che possono dare ostruzione temporanea, e quindi dare pancreatite acuta, o in maniera permanente e determinare una pancreatite cronica.

PRSS1: codifica per il tripsinogeno cationico. In questo caso c'è un'alterazione della tripsina che non riesce più ad autoinibirsi e non viene più inibita da altri enzimi pancreatici perchè cambia conformazione. Esistono numerose mutazioni su questo gene.

SPINK1: gene dell'inibitore secretorio pancreatico della tripsina. Una mutazione di questo gene determina una produzione minore di inibitore e quindi una maggior attivazione di tripsina e quindi la comparsa della pancreatite acuta.

Alfa-1 anti-tripsina: blocca l'attivazione fisiologica della tripsina (che avviene anche all'interno del pancreas); esistono anche dei meccanismi di autoattivazione della tripsina stessa. In questa mutazione il meccanismo fisiopatologico è comunque come quello degli altri due, quindi una eccessiva attivazione della tripsina.

Queste mutazioni geniche sono tanto più frequenti quanto più giovane è il paziente. Sotto i 20 anni il 70% dei soggetti ha la mutazione, secondo la casistica di Verona. Mentre tra i 20 e i 40 anni troviamo un 20%, più basse sono invece le percentuali tra i pazienti sopra i 60 anni.

La ricerca di queste mutazioni è indicato solo in presenza di certe caratteristiche cliniche del paziente:

-giovane età

-generalmente non bevono e non fumano

-possono avere familiarità, soprattutto per il PRSS1 (mentre lo SPINK e il CFTR sono forme sporadiche)

-esordio < 30 anni: quindi ricerca mutazioni, a meno che non ci sia una litiasi biliare, quindi una causa ben precisa di malattia

-clinicamente hanno numerosissimi episodi di pancreatite lieve (fin da piccolo il paziente aveva mal di pancia frainteso con delle coliche addominali...)

-progressione verso l'insufficienza esocrina ed endocrina è molto lenta, e quindi anche verso il diabete o alla steatorrea

-altissimo rischio di sviluppare tumore del pancreas

-l'infiammazione cronica infatti aumenta il rischio di degenerazione e di tumore. In questi casi probabilmente la malattia nasce in giovane età quindi sopra ai 50anni il rischio di sviluppare una neoplasia pancreatico aumenta di 60 volte rispetto al normale

-secondo gli americani chi ha una mutazione genica di quelle elencate ha il 70% di probabilità di sviluppare un cancro nella vita.

Non si ha nessun protocollo per la diagnostica precoce.

CLINICA DEL PAZIENTE CON PANCREATITE CRONICA

pochi sono i sintomi riferiti dal paziente:

dolore legato al processo infiammatorio

ostruzione duttale

altro

il dolore può configurare un vero e proprio episodio di pancreatite acuta

vi può tuttavia essere anche un dolore pancreatico ricorrente MOLTO intenso (10/10 e non migliora con nulla)

steatorrea perdita di grassi nelle feci

sono feci chiare, untuose, che galleggiano, poco formate e maleodoranti (abbastanza tipiche)

diabete per perdita del tessuto endocrino

I sintomi tuttavia non compaiono tutti insieme...

In fase precoce si ha il dolore come sintomo cardine:

epigastrio-ipocondrio (a barra)

irradiato anche indietro (a cintura)

continuo e di forte intensità

Con il progredire della malattia il dolore si riduce e compaiono i sintomi di insufficienza esocrina ed endocrina.

L'infiammazione esita in una fibrosi terminale molto simile alla cirrosi epatica, con perdita di funzione.

Generalmente si dice che ci vogliono almeno 5-10 anni prima che un pancreas fortemente infiammato perda la sua funzionalità esocrina ed endocrina ma in realtà questo intervallo è molto variabile e dipende molto anche dal tipo di malattia: l'intervallo è molto lungo nelle forme genetiche e molto rapido nelle forme di pancreatite paraduodenale (con effetto boost da alcol+fumo).

Studio veronese del 1997:

il dolore inizialmente era molto forte ma poi tendeva a diminuire e comparivano (dice da subito ma poi diventavano più evidenti) più lentamente i segni di diabete e steatorrea.

A 15aa il 50% dei pazienti presentava diabete ed il 40% steatorrea (sono pochi rispetto all'atteso).

DOLORE PANCREATICO

i meccanismi ipotizzati come base di questo dolore sono quattro:

-infiammazione neurale più che parenchimale (studi tedeschi dimostrano una infiammazione perineurale che comporta la degradazione da parte degli enzimi pancreatici delle capsule che ricoprono il nervo e dolore molto intenso; vi è anche una componente di ipertrofia del nervo) a parte somministrare antinfiammatori non si può fare molto (e con gli antinfiammatori non si copre benissimo il dolore)

-ostruzione duttali si può intervenire dal punto di vista endoscopico con ERCP

-ischemia/riperfusion difficile da dimostrare come componente patogenetica del dolore

-complicanze di malattia

il dolore da pancreatite cronica deve essere differenziato da quello del tumore:

in caso di pancreatite (acuta) il dolore è episodico/recidivante e l'intervallo tra gli episodi può essere breve (20gg) ma anche molto lungo (anni) a seconda dei casi.

Nel caso della neoplasia invece il dolore è CONTINUO....N.B. A volte anche la pancreatite paraduodenale può manifestarsi con dolore continuo (magari associato pure ad ittero e dimagrimento).

INSUFFICIENZA PANCREATICA

ENDOCRINA

il diabete della pancreatite cronica nella classificazione del diabete è il IIIC: è un diabete molto instabile perchè oltre alle beta-cellule che producono insulina vengono distrutte anche le cellule che producono glucagone (controregolatore)...questi pazienti quindi sono da una parte obbligati alla somministrazione di insulina ma dall'altra sono molto soggetti ad ipoglicemie gravi per la carenza di glucagone (se vanno in crisi ipoglicemica questa tende a durare a lungo, anche molte ore, e quindi per la terapia bisogna fare somministrazioni prolungate di glucosio).

ESOCRINA

se il paziente dimentica di prendere gli enzimi digestivi mangia le stesse quantità di cibo e quindi si fa la sua solita dose di insulina....solo che quello che mangia non viene assorbito e si fa una pesante ipoglicemia.

L'insufficienza esocrina si manifesta quando la funzione pancreatiche è ridotta di >90% (grandissima riserva funzionale).

Da un lato questo è un bene ma d'altra parte ci sarà sicuramente una quota di pazienti con funzione sopra al 10% che in assenza di franca steatorrea presenteranno tuttavia maldigestione ma non si riescono ad identificare e trattare.

Prima della steatorrea secondo alcuni studi compare una malnutrizione riguardante tutta una serie di oligoalimenti (magnesio, vitamine liposolubili, ecc) che possono portare ad un aggravamento della malattia.

Studio del 1973: output fecale di grassi rimane normale (<7g/die) fino alla riduzione della funzione sotto al 10%.

La maldigestione da carenza di enzimi digestivi può comportare un malassorbimento ma sono step diversi della patologia (cioè posso avere una maldigestione moderata ma non è detto che abbia anche malassorbimento).

Il dimagrimento come il malassorbimento è considerato un fenomeno molto tardivo mentre la maldigestione inizia prima: clinicamente però si rileva solamente il dato grossolano del peso corporeo/distribuzione del grasso quindi potrebbe esserci maldigestione anche in fasi di silenzio clinico dal punto di vista del malassorbimento.

Tornando ai meccanismi fisiopatologici dell'insufficienza esocrina, il malassorbimento, quando presente, causa un accumulo di nutrienti nel lume intestinale a disposizione dei batteri che in risposta crescono a dismisura. La sovracrescita batterica intestinale aggrava ulteriormente la maldigestione creando quindi un circolo vizioso.

Da questi fenomeni dipende l'odore maleodorante delle feci ed il fatto che sono tipicamente poco formate. Inoltre sono feci di colorito giallastro ed oleose per l'aumentato contenuto in grassi.

Esiste anche un altro **IMPORTANTE** (occhio che lo chiede!) meccanismo alla base della maldigestione:

il pancreas produce anche bicarbonati (marea alcalina che tampona l'acidità gastrica).

Se non viene neutralizzato questo acido il pH duodenale diminuisce e poiché quasi tutti gli enzimi hanno un pH ideale per funzionare basico (pH 8) si viene a creare una sorta di insufficienza funzionale che si sovrappone a quella strutturale.

Si tratta quindi il paziente con PPI per aumentare il pH duodenale riducendo l'acidità gastrica.

Il basso pH (non corretto) causa anche la precipitazione degli acidi biliari che sono fondamentali per l'assorbimento dei grassi (li dividono in micelle) ed inoltre la stessa lipasi pancreatica ha bisogno di una "controparte biliare" per funzionare (agisce con la colipasi + sali biliari).

Tutto questo riduce ulteriormente la digestione dei grassi e conduce al malassorbimento.

LA STORA CLINICA DEL PAZIENTE E' IL FONDAMENTO SU CUI SI PONE LA DIAGNOSI

paziente con anni di dolore ricorrente ecc..

LABORATORIO (molto importante in quella acuta)

amilasi vicine allo zero

test dell'elastasi1 fecale (permette di valutare la funzione esocrina)

enzima prodotto dal pancreas che si ritrova nelle feci

in base ai suoi livelli si riesce a risalire alla funzionalità pancreatica residua

soddisfamento dei criteri diagnostici per il diabete (glicemia basale >126mg/dl) o curva da carico (OGTT) per diagnosi d'intolleranza agli zuccheri (o diabete).

IMAGING

le metodiche della diagnostica per immagini sono quelle che veramente mi consentono di fare diagnosi di pancreatite cronica.

Si usano molte metodiche: ecografia, TC, RMN, ecoendoscopia, ERCP (non + usata per fini puramente diagnostici perchè sostituita dalla RMNCP...colangiopancreatografia) che forniscono info differenti:

Ecografia:

vede i calcoli

fornisce alcune informazioni morfologiche

TC:

informazioni sulla fibrosi e sui calcoli

no informazioni funzionali

RMN:

non vede i calcoli

info molto precise sul parenchima ghiandolare e sul sistema duttale

info migliori dopo somministrazione di secretina (ormone che stimola la secrezione pancreatica di acqua e bicarbonati riempiendo il sistema duttale e facilitandone la visualizzazione)

Ecoendoscopia:

ottime informazioni morfologiche

poche informazioni funzionali

non vede alcune zone del pancreas

come utilizzare queste metodiche? Dipende dal tipo di malattia e dal quesito diagnostico (considerando anche il costo...eco=economica, TC medio, RNM costa, ecoendoscopia costa tanto, ERCP costa un sacco e rischio di creare una pancreatite acuta).

PANCREAS NORMALE

lobulato..in piano assiale in bianco con CT vedo i calcoli nel dotto di Wirsung

somministrando il mezzo di contrasto, se lo trovo nei bacinetti sono in fase tardiva (inteso come fase della scansione CT), si può vedere in nero la dilatazione del Wirsung.

Si vedono vicino anche duodeno con il treitz (legamento), il digiuno ecc.

4mm coledoco – 1-2mm dotto di Wirsung (dimensioni normali)

ERCP:

incanalata la papilla, il mezzo di contrasto viene pompato nel sistema duttale pancreatico..

vedo il Wirsung e molti dotti secondari che normalmente non dovrebbero vedersi e mi dicono che c'è una pancreatite cronica in associazione alla modica dilatazione del dotto di Wirsung.

classificazione di CAMBRIDGE

4 stadi di malattia

IMAGING DEVE FORNIRE INFORMAZIONI ANCHE SULLA CAUSA DI MALATTIA

in base al tipo di pancreatite cronica si agisce in maniera differente:

ad esempio se secondaria a litiasi biliare si avrà indicazione a colecistectomia + sfinterotomia endoscopica in fase precoce...in fase tardiva con il dotto fibrotico e dilatato si riesce a fare poco con l'endoscopio e si preferisce l'intervento chirurgico (bypass tra dotto di Wirsung ed intestino superando l'ostruzione a livello della papilla).

In caso di tumore se possibile si fa la resezione pancreatica (in base alla sede DCP o splenopancreasectomia)

per pancreatite autoimmune in prima linea attacco con gli steroidi e se recidiva passo all'azatioprina...se recidiva ancora passo al rituximab (Ab anti CD20 usato in ematologia per linfomi e leucemie B)

per le mutazioni geniche non si sa bene che fare ma è bene sapere che ci sono (?)

per la distrofia cistica della parete duodenale si va all'intervento chirurgico.

Mutazioni geniche...perché fare diagnosi?

-Capire la causa (così non tratto a caso il paziente).

-Se ho mutazioni (anche in eterozigosi) per fibrosi cistica ad esempio è buona cosa che il pz non faccia figli con una donna con la stessa mutazione in eterozigosi!...consulenza genetica.

-Rischio di tumore altissimo...60x!!! sono pazienti abbastanza giovani e vanno informati che il loro rischio di tumore è molto alto e che dopo i 50aa dovranno sottoporsi ad ecografie abbastanza frequenti...questo nn vuol dire che con queste metodiche si arriva a trovare in tempo il cancro (prima che diventi metastatico o non operabile) ma comunque bisogna dare questa informazione al paziente.

Lezione di Gastroenterologia del 12/11/2013 (1)

Gastroenterologia 12-11-2013

Sbobinatore: Federico Martinelli

MORBO CELIACO

Prof BENINI+endoscopista CASTAGNINI

revisore: bigolin francesca

(Nella sezione "Malassorbimento" dell'unigastro di quest'anno non c'è un capitolo specifico del morbo celiaco, viene solo citato. Prestate perciò particolare attenzione!)

La definizione del morbo celiaco: "è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da appiattimento dei villi, questo è presente sempre (e solo una piccola parte dei pazienti non ce l'ha) ed è indotta in pazienti suscettibili dall'ingestione di un certo tipo di proteine contenute in una serie di cereali"

Faccio vedere l'aspetto microscopico di quello che dovrebbe essere un duodeno normale (vedi slide): l'intestino se lo svolgete viene una superficie larga 7-8 cm e lunga 3,5 metri, la superficie assorbente viene estesa come se fosse un campo da tennis proprio perché ci sono queste pieghe che aumentano di molto la superficie assorbente e una serie di villi che aumentano ulteriormente la superficie.

Ogni cellula è rivestita da un enorme numero di villi che portano a queste dimensioni di superficie assorbente.

Questo (vedi slide) è l'intestino di un paziente con morbo celiaco "patocco" cioè chiaramente presente. Vedete che la superficie è completamente liscia ed è molta aumentata la lunghezza e la dimensione delle ghiandole alla base che sono quelle dove iniziano a formarsi gli enterociti che poi maturando vanno alla superficie. Questa reazione immunologica fa sì che queste cellule appena "mettono la testa fuori" vengano spazzate via, e quindi nonostante l'aumento del compartimento di formazione la superficie è (liscia) come una "suola di scarpa". Lo vediamo meglio con un microscopio a scansione (vedi slide), vedete che nel paziente con morbo celiaco vediamo i punti dove sboccano le ghiandole ma non ci sono i villi. Cos'è successo? Abbiamo una condizione molto peculiare, noi sappiamo qual è la predisposizione genetica di queste persone, sono quelle con un certo fenotipo HLA sulle cellule presentanti gli antigeni che sono i VQ2 (95% pazienti con MC hanno quest'aplotipo), oppure HLA VQ8 (5% pazienti con MC). La possibilità di avere celiachia senza alcuno di questi aplotipi è negata al 100%, secondo altri è molto molto rara.

Questi 2 aplotipi sono presenti nel 30% della popolazione normale, cosa vuol dire? Che se io vado ad usare l'HLA VQ2 o VQ8 e non ce l'ha, questa persona non ha morbo celiaco, è molto molto raro, ma il fatto di trovarlo positivo non vuol dire che abbia il mc! Se io prendo 10000 persone solamente 100 avranno il mc mentre troverò questo hla a 3000 persone. Le persone con mc hanno aumento permeabilità intestinale perché la gliadina (uno dei costituenti delle proteine dei cereali) riesce a collassarla.

Questa sostanza riesce a recarsi a questi recettori hla, viene presentata ai linfoTh e a questo punto abbiamo 2 conseguenze: le cellule vengono attivate a produrre diversi anticorpi che poi vedremo (antigliadina, antiendomisio, ecc...) ma non sappiamo che importanza abbiano questi anticorpi nella genesi della malattia, non è detto che se li elimino con continue dialisi cambia qualcosa della malattia, non sono loro a fare il danno alla mucosa duodenale, quello che succede e che questi th mi fanno maturare dei linfo t killer e sono questi che vanno ad aggredire le cellule quando queste sono legate alle proteine del glutine (a questa gliadina).

Quindi è necessario che ci sia esposizione del reparto intestinale al glutine e che ci siano dei linfociti che li stanno aggredendo. Se io mangio del glutine non percorre tutto l'intestino. Verrà aggredito e digerito dalle proteasi pancreatiche, solo il tratto alto verrà esposto a questa sostanza. Succede che circa 20-40 cm di duodeno si appiattiscono perché sono quelli che sono esposti al glutine. Troverò un notevole numero di enterociti con un linfo t dentro che sta aggredendoli. Ci sono dei linfo t all'interno dell'epitelio che nel mc salgono oltre il 20-30% e in alcuni casi l'80% degli enterociti ha vicino linfo t che li stanno aggredendo. Il resto dell'intestino continuerà a essere normale perché non arriva più a quel livello il glutine a legarsi alla superficie degli enterociti e a permettere la loro distruzione.

Il grosso interesse degli anticorpi è che hanno importanza diagnostica, è molto facile e poco costoso andare a misurare se nel sangue di queste persone sono presenti o no questi anticorpi.

Se questi anticorpi non sono presenti, posso escludere con certezza elevata che ci sia mc.

Anticorpi antiendomio hanno sensibilità del 85-98% (sensibilità= attendibilità di un valore negativo), se questi anticorpi non ci sono, non c'è mc.

Hanno specificità molto elevata 97-100% (specificità=attendibilità di un valore che sia positivo), se sono positivi ho 97-100% che il paziente abbia mc.

Se io prendo 100 persone normali e questi anticorpi sono negativi sono tranquillo che alcuni di questi pazienti possono scapparmi. Sono quelli che hanno un'incapacità da parte loro di produrre IgA, cioè se io associo la misurazione di anticorpi antiendomio o antitransglutaminasi con la misurazione di IgA, becco tutti i pazienti con l'mc. In realtà non è vero, li becco quasi tutti. Alcuni dicono che questo valore è talmente alto di specificità che se rilevo antiendomio e antitransglutaminasi posso star tranquillo che mc è molto probabile.

Punto fondamentale: anche se questo lo dicono per i bambini nell'adulto ho grossi dubbi. Questo serve solo a selezionare i pazienti da studiare in maniera più approfondita.

Gli anticorpi anti gliadina funzionano molto peggio (sensibilità 75-90% specificità 82-95%), vuol dire che se io li trovo positivi la probabilità di avere l'mc è tra 28 e 100%, la via di mezzo è 50% il che vuol dire che è un test da buttare. Non misurate più gli anticorpi anti gliadina, che non siano un particolare tipo: l'anticorpo anti gliadina deamidata di cui parleremo poi.

Ci sono fattori genetici e ambientali. I fattori ambientali sono: che questo paziente deve essere esposto ai cereali, esposto probabilmente prima che il suo sistema sia maturato, ed è il motivo per cui ai bambini piccoli viene detto di aspettare il più a lungo possibile prima di introdurre alimenti contenenti glutine perché la risposta immunitaria è un'inflammatione che distruggerà l'epitelio di superficie.

Da punto di vista logico so che il glutine porta un danno alle persone predisposte. Viene consigliato che se io ho un minimo sospetto che questo sia il caso del paziente che ho davanti io devo prima di tutto andare a cercare gli anticorpi antitransglutaminasi, una volta che risultano positivi continuo l'iter diagnostico e vuol dire che devo fare una biopsia a livello duodenale. Se un endoscopista vede arrivare un paziente con diagnosi di sospetto malassorbimento e diarrea cronica e non gli fa endoscopia del duodeno, è un cattivo endoscopista. È fondamentale fare biopsie anche se macroscopicamente sembra normale. Se entrambe sono positive si fa diagnosi di mc e il paziente va messo a dieta aglutinata a vita.

Quando un paziente si sente gonfio e sta male dopo aver mangiato una pizza ecc, inizia a fare una dieta priva di glutine e sta meglio. A questo punto se ho un sospetto e ho gli anticorpi antitransglutaminasi positivi ho il mc.

Non è vero! Una dieta priva di glutine è molto costosa e incide sulla società perché è pagata dallo stato in casi di mc, e una dieta così costosa la posso dare solo a chi ha la certezza di avere mc! È molto pesante anche socialmente perché devo evitare pizza birra ecc...

C'è scarsissimo rapporto tra dieta e sintomi, cioè c'è gente con mc che non ha nessun sintomo, se no non avrei tutte queste persone che non sanno di avere l'mc. Questo accade perché magari hanno l'intestino completamente appiattito nei primi 40 cm ma poi il resto funziona bene.

Un sacco di gente sta male dopo aver mangiato il glutine anche senza il mc, per altre cose che non dipendono dall'appiattimento dell'intestino.

Ad esempio dopo una serie di disturbi come la gastroenterite acuta ho danneggiamento dell'intestino con transitorio deficit di enzimi per il glutine, poi guarisco e quindi non significa che abbia mc.

Se metto questa persona a dieta aglutinata a vita non gli faccio un buon servizio.

Ci può essere assunzione di glutine involontaria, ad esempio il glutine nei rossetti. Se una ragazza fa la dieta aglutinata e continua a star male potrebbe essere colpa di questo, non significa che non ha mc.

La diagnosi richiede che si faccia la biopsia!

Gran parte del mio lavoro è convincere gente che non ha il morbo celiaco del fatto che non ha l'mc! Se dice che guarisce dopo la dieta aglutinata, non vuole fare biopsia e dice che sta male col glutine non significa che ha mc. Le ultime linee guida inglesi (vedi slide): ho un sospetto e faccio screening.

Se antitransglutaminasi sono negative è improbabile che abbia mc, se sono aumentate ma meno di 10 volte del limite normale devo fare biopsia; se il paziente ha sintomi e antitransglutaminasi superiori di 10 volte al normale posso fare biopsia o metterlo direttamente a dieta ricontrollando se ha altri anticorpi positivi (su quest'ultima cosa il prof non è d'accordo, perché gli stessi autori hanno portato lavori che dicono che questa misurazione ha il 99% di specificità, cioè il 99% di dire che uno ha mc, però se sbaglio la diagnosi su un sano su 100, ho la stessa probabilità di beccare col mio sistema quell'1% di popolazione normale che ha mc, ovvero metto a dieta a vita un paziente per un motivo, un altro per errore).

Non posso condannare uno a una dieta a vita rovinandogli la vita sotto certi punti di vista, a mangiare cose fatte in casa o ad andare in pizzerie con due forni specifici (perché con un forno solo si può attaccare la farina delle pizze normali all'impasto della pizza senza glutine).

La quantità di glutine in una particola per la comunione supera la soglia di danno per un affetto da mc.

Domanda: "la parte prossimale della mucosa intestinale è interessata mentre la parte distale non lo è?" Risposta: in alcuni casi gravi è interessata tutta, in quelli meno gravi no. "Allora nei casi meno gravi serve lo stesso la dieta priva di glutine?" Risposta: e qui ho un problema, voi sapete che ci sono tratti d'intestino dedicati all'assorbimento di certe sostanze e solo quelli hanno i canali adatti, il duodeno è uno di questi tratti, per cui il ferro li o lo assorbo oppure non lo assorbo più, la vitamina d lo stesso...quindi potrebbero avere a lungo termine dei problemi solo perché quel tratto è preso e non altri tratti, poi vedremo altre malattie non legate al malassorbimento, ad esempio i tumori proliferano dove c'è inflammatione cronica, si dice che quando si vede cancro al duodeno si pensa a poliposi familiare del colon oppure mc.

È vero che se prendi quel paziente sul milione che ha un cancro al duodeno potrebbe essere che quello sia mc, ma è improbabile che abbia preso entrambe le malattie. Ora si dice che c'è quella persona su 100-150 con mc, quella persona su un milione, ognuno

di quelli con mc, ha pochissime probabilità di sviluppare cancro al duodeno, perché il numeratore resta uguale (1) ma il denominatore diventa molto molto più esteso (vedi slide).

Adesso si sa che la prevalenza è quella (vedi slide), ci sono 57000 pazienti di cui abbiamo diagnosi, tutti questi hanno il contributo alimenti statale e quindi il numero è preciso, se però andiamo a vedere la percentuale che misuriamo con le antitransglutaminasi vediamo che ci sono una quantità enorme (320000) in cui non c'è diagnosi ancora perché o asintomatici oppure hanno qualche sintomo ma non sono stati diagnosticati perché è questa la prevalenza che troviamo nella popolazione generale, 1/120 ce l'hanno. Questo è il numero di pazienti diagnosticati in una città americana (vedi slide), è stato accettato dai medici americani che è molto facile fare diagnosi di mc e questo è stato il numero di pazienti da quell'anno in poi. Però non è così semplice, abbiamo qui 2 popolazioni: una di aviatori americani sottoposti periodicamente a prelievi messi poi via. Sono passati poi diversi anni, 9130 giovani adulti americani con campioni raccolti e congelati tra 1948 e 1954. Sono poi andati a fare misurazione con anticorpi antitransglutaminasi e in questa popolazione lo 0,2% (ogni 500 persone) aveva positività agli anticorpi. Due gruppi di pazienti molto numerosi dal 2000 al 2010 hanno avuto la stessa raccolta di campioni di sangue e poi congelati e con la stessa misurazione, siamo passati all'1%, aumento di 5 volte in una cinquantina d'anni. In pazienti a cui non era stata fatta diagnosi prima sono andati a vedere quanti erano ancora vivi ed è venuto fuori che quelli a cui non era stato riconosciuto mc hanno avuto mortalità 5 volte superiore.

Questa malattia si è sviluppata davvero negli ultimi 50 anni, non solo la nostra capacità di diagnosticarla. Sono venuti fuori degli anticorpi contro la gliadina che è già stata aggredita dalle transglutaminasi, la transglutaminasi rende molto più carica negativamente la molecola di gliadina e reagisce meglio con gli anticorpi e con le cellule epiteliali e probabilmente facilita... Anticorpi antigliadina deamidata. Forse funzionano abbastanza, vanno meglio degli antigliadina tradizionali ma vanno meno bene degli antitransglutaminasi ad IgA.

(vedi slide per quanto segue) Noi abbiamo la malattia conclamata: pazienti con malassorbimento e studiati a causa di tali segni, ma a fronte di questi abbiamo tante altre persone che non riconosciamo. Cosa possono essere?

Primo, il cosiddetto morbo celiaco potenziale, cioè pazienti che hanno la sierologia ma la mucosa ancora normale, hanno gli anticorpi ma non hanno le alterazioni che io mi aspetto che abbia un paziente con mc. Circa il 50-60% di questi col passare degli anni svilupperanno una franca celiachia, ma gli altri no, ed è il motivo per cui dico che non è sufficiente trovare la chiave degli anticorpi per dire allora li metto a dieta tutta la vita, perché se no la metà di questi li metto a dieta senza motivo.

Morbo celiaco latente, mucosa ancora normale ma potrebbero sviluppare atrofia negli anni successivi.

Ho degli altri che hanno mc, non hanno nessun sintomo e li riconosco solo perché sono parenti di pazienti che hanno mc.

Ho dei pazienti con sintomi minori e banali, ne ho degli altri che non hanno né anticorpi né atrofia della mucosa, ma adesso è di moda l'idea che se hanno lo stesso dei sintomi dovuti al glutine, hanno la cosiddetta sensibilità al glutine (es victoria beckham che dice di mantenersi giovane non mangiando glutine, CAZZATE).

Una piccola parte dei pazienti che nonostante facciano dieta priva di glutine hanno appiattimento della mucosa e possono avere due tipi di mc refrattario, tipo 1 e 2 di cui parleremo poi.

I peptidi che sono tossici sono una delle frazioni del glutine, il glutine sono il complesso di proteine che danno una certa struttura al frumento, una parte di questo complesso proteico viene estratto con l'alcol ed è tossico, questo sottoprodotto è la gliadina. È ricca di una serie di sostanze, gli aminoacidi di cui è formato sono ricchi di tossicità, ovvero è formato da frammenti proteici e sono questi la causa di tossicità, cioè anche se io vado a digerire con la tripsina queste proteine, restano tossici, ovvero non è sufficiente fare una predigestione di queste farine per somministrarle poi ai pazienti celiaci. Se io prendo dei pazienti col colon irritabile, prendo la sua sottopopolazione a prevalenza diarrea, con sintomi legati a stress ecc, dandogli per 6 mesi dieta priva di glutine a cui aggiungo casualmente glutine (né il medico né il paziente lo sanno), quelli a cui do il glutine hanno maggiore probabilità di star male (stanchezza, dolore, gonfiore, ecc). ciò vuol dire che anche in pazienti senza mc il glutine può causare sintomi. (vedi slide)

Se io mangio un cetriolo e mi da problemi non vuol dire che sia una malattia, io tollero male il cetriolo. Il glutine può dare sintomi e può essere meno facilmente digeribile della farina del riso. Se fate un test a una persona che ha mangiato questa farina per vedere se è arrivata nel colon controllate il respiro e vedete una maggior quantità d'idrogeno se la farina è tratta dal grano rispetto a quella ottenuta dal riso (che quindi è più facilmente digeribile).

L'esordio del mc avviene a qualsiasi età, talora acuto e severo (nel bambino), più spesso lento e subdolo, può dare una serie di quadri clinici. Può avere un andamento cronico, può andare in maniera diversa a seconda del tipo di adesione alla dieta. Perché queste persone hanno una serie di cereali che possono prendere e un'altra serie che sono assolutamente vietati. Questo non è così semplice a farsi... frumento, orzo, segale, farro, grano saraceno, kamut, spelta, sono vietati. Vengono permessi solo riso mais miglio e avena. L'avena è concessa solo dopo che uno è sicuro che con l'avena va tutto bene, la introduco lentamente e vedo se continui a star bene, perché l'avena potrebbe essere contaminata da una piccola quantità di grano perché nei vari mulini potrebbero prima tritare il grano e poi l'avena e quindi in realtà ci sono dei contaminanti, per cui devo avere la certezza da dove è ottenuta quell'avena.

Non si può bere la birra perché è fatta col malto, un tempo si diceva che non si poteva bere neanche il whisky ma in realtà no perché i distillati non contengono queste proteine, solo i fermentati le contengono. Se voi prendete un gelato, non c'è solo il gelato, perché al gelato si dà consistenza con la farina, lo yogurt commerciale è addensato con la farina... dovete mangiare le cose con una notevolissima attenzione e sospetto e prendere gli alimenti che dichiarano che gli ingredienti non sono mai venuti a contatto con glutine. Non è semplice.

Manifestazioni cliniche possono essere dipendenti o indipendenti dal malassorbimento, l'immagine del Netter fa vedere questa persona sofferente che ha tutta una serie di disturbi (vedi slide), dalla lingua al piede (edema per mancanza di proteine), ci fa vedere come tutto il corpo può essere preso da questa malattia. Disidratazione, ecchimosi perché con una minima botta ci sono sanguinamenti, distensione addominale per la fermentazione di queste sostanze, pigmentazioni cutanee strane, malnutrizione, (osteopinea?), tutta una serie di cose e non cito neanche il bambino perché c'è pure altro.

Negli anni 50 questo è quello che ci aspettavamo dal morbo celiaco (vedi slide): bambini estremamente malnutriti, estensione addominale, rachitismo, (caratteristica di questi bambini è che erano sempre incazzati perché stavano morendo di fame). Adesso è questo che noi ci troviamo (vedi slide): ragazza molto magra che si vantava di poter mangiare di tutto e stava sempre magra, è

venuta per un aborto spontaneo, una volta messa a dieta priva di glutine ha avuto 3 figli e dopo 10 anni era aumentata di 15 kg. Il problema che noi abbiamo adesso ad esempio negli usa è che un terzo dei celiaci messi a dieta priva di glutine stanno diventando obesi, perché mangiano meno queste farine, assorbono meglio e mangiano tutta una serie di altre sostanze che contengono glucosio, e il punto di arrivo è che l'incidenza di obesità nei celiaci è esattamente uguale a quella che abbiamo nella popolazione normale.

Noi abbiamo una serie di disturbi che sono causati da questi deficit: deficit di proteine, amenorrea, infertilità, impotenza, deficit di una serie di vitamine, anemia, fratture ossee, deficit di vitamina d, deficit di vitamina k, sanguinamenti e vitamina a (questi pazienti arrivano dicendo che ci vedono bene durante il giorno ma quando vanno in ambiente buio, poi non ci vedo più, come quando da una zona molto illuminata vado al buio e vedo tutto confuso, è mancanza di vitamina a). tutta una serie di altri disturbi, le donne in età fertile hanno amenorrea, infertilità... chiaramente o uno ci pensa al morbo celiaco o non ci arriverà mai a mettere in rapporto il fatto di un'amenorrea precoce o di aver avuto bambini che alla nascita pesavano meno di quelli normali o il fatto che avesse aborti spontanei, non ci penserebbe mai alla celiachia. Uno deve avere un grado di sospetto di base.

Tutta una serie di manifestazioni ematologiche, per cui nell'anemia senza causa, pazienti che fin da giovani devono avere infuso ferro perché se no continuano a perderne, uno deve pensarci. Deve chiedere se mangia carne o se è uno di quelli che per motivi religiosi o quant'altro non mangia carne, perché altrimenti devo pensare al mc. Un mese fa un indiano fortemente anemico non mangiava carne o latte per questioni religiose, per questo uno pensa altre cose, non alla celiachia, ma all'alimentazione non adeguata.

60% di questi col mc presentano un'anemia sideropenica con diagnosi prima di aver avuto sintomi. Arrivano lì con i motivi più vari e solo perché hanno il fratello con il mc, già è presente l'anemia. Perché il duodeno è preso, non ha malassorbimento perché il resto dell'intestino compensa questa mancanza, ma il ferro si assorbe solo nel duodeno, se il duodeno è tolto via è probabile che abbia un deficit nell'assorbimento del ferro. L'anemia di solito si risolve.

Questi pazienti ci sono descritti con tutta una serie di altre manifestazioni neurologiche. Ad esempio abbiamo avuto dei pazienti che avevano presenti gli anticorpi antitransglutaminasi all'interno del liquor. È verosimile che sia quella la manifestazione anche se non c'è mc a livello intestinale. Altra cosa lo so che dovete capire perché ce l'abbia ma tenete presente che se è così frequente (1/150 ha un mc) vien fuori che 1/150 di quelli in neurologia, per caso, avranno sia problema neurologico sia celiachia. A questo punto non so più se uno sia il caso dell'altro o se sono casualmente associati.

Ci sono una serie di manifestazioni extraintestinali che possono essere muscolari (astenia, ipotrofia muscolare, tetania), oppure possono essere su base ossea. Il che vuol dire che quando avete persone con fratture spontanee (ad esempio il femore), la persona anziana può averlo, ma è più frequente in una persona che in tutta la sua vita non ha accumulato ferro. Vedete la deformazione di questa vertebra, non solo sono molto trasparenti ma anche schiacciate (vedi slide), uno qui deve pensare al mc. Ed è il motivo per cui se uno non ha sintomi perché lo devo mettere a dieta priva di glutine, perché se io mi accorgo che questo che ha 60 anni per tutta la vita ha malassorbito il calcio, questa persona è spacciata, è inutile che inizio a dargli il calcio, lui non è più in grado di utilizzarlo, la sua osteoporosi e il rischio di fratture rimarrà altissimo per tutto il resto della sua vita. Se questa persona ha 65 anni ed è in menopausa ha 30 anni prima di andare incontro a progressivi schiacciamenti vertebrali, ed è qualcosa di tollerabile, cioè non posso permettermi di arrivare tardi a questa diagnosi. Qui vedete (slide) che la probabilità di avere schiacciamenti vertebrali di uno col mc è almeno doppia rispetto la popolazione normale.

Tenete presente che se una persona ha uno in famiglia col mc, dovete andare a cercarne degli altri, se 1/150 in una persona normale se uno ce l'ha in famiglia il rischio aumenta a 1/20, diventa molto più pesante.

In questi pazienti si monitora la densità ossea, eventualmente somministrare vitamina d, sapete che è molto frequente deficit di vitamina d anche nella popolazione normale, uno con mc poi diventa drammatico come rischio. In caso di malattie intercorrenti severe, bisogna stare molto più attenti a evitare che queste persone si disidratino. Nei pazienti più anziani è aumentato il rischio di cancro se questi non hanno avuto una diagnosi fatta in maniera adeguata finché erano giovani, se siamo arrivati molto tardi con la diagnosi hanno un rischio esagerato. Bisogna fare un programma di follow up in questi pazienti soprattutto per aumentare la compliance dei pazienti giovani. Molti adolescenti stanno apparentemente bene anche senza dieta, e questo fa paura perché se è molto facile convincere un ragazzino che deve fare una dieta quando sta male appena inizia a mangiare un po' di glutine, nel paziente che sta bene e devo dirgli di non uscire più con gli amici a prendere la pizza, rischio che il ragazzino rifiuti il suo ruolo di malato e non lo tengo più, che vuol dire che non devo essere molto rigido con la dieta del ragazzino, devo essere molto preciso, ma non devo fargli vedere "io ti dimostro che qualche errore l'hai fatto perché anche quella roba lì contiene glutine", perché se sono troppo rigido rischio di perderlo definitivamente. Bisogna spiegarli bene cos'è la malattia e perché deve seguirla in un certo modo.

Il 90% circa dei pazienti con mc rispondono bene a una dieta aglutinata. Solo il 10% non rispondono, continuano ad aver i loro sintomi e se li guardo nel tempo non hanno avuto un miglioramento. Nell'adulto non si dice più che bisogna andare a controllare a distanza di un anno se il loro duodeno si è normalizzato. È sufficiente il fatto di averli messi a una dieta adeguata e sentire che stanno perfettamente bene. Una parte di questi però continua a star male. A questo punto ne ho di due tipi: uno è quello non responsivo, l'1% hanno una malattia molto più grave che è il mc refrattario.

Morbo celiaco non responsivo vuol dire che persistono i sintomi e nonostante 6-12 mesi di dieta questi qui continuano a star male. Allora o non hanno un vero mc (alterazioni simili possono essere presenti in enteropatie autoimmuni o tutta una serie di altre malattie che sembrano mc e non lo sono), ma di gran lunga più frequente è che queste persone non stiano facendo una dieta aglutinata stretta. Voi potete capirlo facilmente quando chiedete: "state facendo una dieta aglutinata stretta?" e rispondono "sì di solito sì, solo durante i weekend qualche volta mi scappa..." e quella non è una dieta aglutinata stretta. Uno deve essere certo, se vede queste persone che continuano a star male e hanno l'intestino piatto alla biopsia, che fanno una dieta aglutinata stretta oppure no. Perché devo distinguere questi pazienti da quelli che hanno il cosiddetto mc refrattario nei quali la malattia è completamente diversa e che ha una tendenza molto più elevata ad arrivare al linfoma.

Perché i pazienti possono avere una scarsa compliance alla dieta (vedi slide). Qui in Italia questo non vale perché negli usa devono pagarsi la dieta priva di glutine che costa molto di più di quella normale. Questi prodotti privi di glutine poi fanno schifo, uno si abitua a tutto ma vi assicuro che avendole provate sono tutta un'altra roba, per cui un ragazzo cerca di scappare a un certo punto.

Ci potrebbe essere il rifiuto del ruolo di malato del ragazzo, il che vuol dire che o abbiamo sbagliato diagnosi o il paziente sta barando.

Potremmo aver sbagliato diagnosi, molto raro, ma 1% dei pazienti con mc possono avere intolleranza ad altri alimenti (esempio uno intollerante alla proteina del latte scoperto con test di scatenamento, ma altrimenti dal punto di vista anatomopatologico è la stessa cosa). Potrebbero avere sprue collagenosica, che sono enteriti infiammatorie croniche non legate alla presenza del glutine, enteropatie autoimmuni, pazienti che hanno tutti una serie di problemi autoimmuni non dovuti a intolleranza del glutine, attenzione che potrebbe esserci la celiachia refrattaria e quello che la caratterizza è che i linfociti presenti all'interno dell'epitelio non sono monoclonali (cioè uno diverso dall'altro), sono tutti esattamente uguali, il che vuol dire che è una popolazione linfocitaria che è tendente al linfoma. In effetti a un certo punto in questi può apparire un linfoma a cellule t che chiaramente ha una prognosi estremamente più brutta delle altre.

Questa forma di celiachia refrattaria può essere una forma in cui hai linfociti all'interno dell'epitelio che sono policlonali (uno diverso dall'altro), facendo marcatura immunocitochimica puoi vedere che sono uno diverso dall'altro o tutti lo stesso linfocita. Se questo è il problema, il rischio di forma di linfoma t diventa elevato, ed è una forma di linfoma estremamente aggressivo con sopravvivenza molto bassa nonostante i vari tipi di terapia (sopravvivenza 3-5%).

Ci sono alcuni che dicono che se fanno dieta priva di glutine stanno meglio, sono persone che di solito hanno anticorpi antitransglutaminasi negativi, ma gran parte delle volte hanno un assetto di q2 e q8 entrambi negativi, quindi non sono compatibili con una celiachia tradizionale ma stanno bene con una dieta priva di glutine. È probabilmente una forma di danno cronico da parte del glutine a queste persone, ma non è morbo celiaco. Per cui non è contemplato dalla legge italiana di passare gli alimenti a queste persone. È intolleranza al glutine e non mc.

(da qui segue la parte del dott CASTAGNINI, endoscopista)

Tutti questi pazienti con mc ad un certo punto arrivano all'endoscopia, perché l'endoscopia è l'esame più importante per fare diagnosi di celiachia. Endoscopia + biopsia duodenale. I metodi sierologici vengono utilizzati solo come metodi di screening per individuare i pazienti che possono avere il mc.

Chi fa l'endoscopia? In chiunque ci sia sospetto di mc. Io quando faccio biopsie duodenali quando un paziente viene a fare l'endoscopia? Certamente quando mi viene con sospetto mc antitransglutaminasi positivo. Ma devo fare biopsia duodenale se viene un paziente dicendo che è anemico, se dice che perde peso, che cresce poco, se ha diarrea. Poi ci sono tutte quelle situazioni che mi fanno pensare a celiachia anche se non sono direttamente correlate al mc. Per esempio i parenti di soggetti celiaci. Ad esempio i pazienti con colon irritabile, perché nella variante diarroica dell'intestino irritabile hanno diarrea, gonfiore addominale, classificati come pazienti con colite, in realtà sono celiaci. Pazienti con malattie infiammatorie croniche, pazienti con patologia epatica cronica, pazienti con transglutaminasi alte.

Situazioni come sindrome di down o patologia autoimmune che possono associarsi anche alla celiachia. Ci sono tante motivazioni per far biopsie duodenali a chi arriva in endoscopia, tanto che si dice che non è opportuno che le biopsie duodenali facciano parte delle endoscopie standard e io sono sempre stato d'accordo con questo, è difficile metterle in atto anche per problemi di posto, ma certamente negli ultimi anni facciamo sempre più biopsie duodenali. Facciamo spesso biopsie dell'antro e del fondo gastrico e spesso anche duodenali.

Cosa posso trovare all'esame endoscopico? Nella maggior parte dei casi una mucosa normale senza alterazioni significative, ci può essere un aspetto ondulare della mucosa con piccoli rilievi della mucosa. Con un aspetto ipotrofico della mucosa le pliche si vedono molto meno e poi ci sono delle fissurazioni al margine delle pliche, un aspetto seghettato delle pliche che può trovarsi nella celiachia ma anche in altre malattie come la sprue o il linfoma, è un aspetto abbastanza caratteristico.

La bassa sensibilità (vedi slide) cioè non è detto che questo sia proprio celiachia, ma queste situazioni mi portano a far biopsie, come mi portano a far biopsie pazienti con quadri strani o altri pazienti che non hanno anemia o diarrea ma fanno fatica a digerire (si sentono spesso gonfi). Se mi trovo un quadro di questo genere (vedi slide), paziente di 47 anni con mucosa tipo mosaico con prospetto assottigliato, lo devo biopsie e devo fare biopsie anche in questo caso (vedi slide), paziente giovane di 41 anni con ispessimento della mucosa e aspetto granuloso che si è rivelato avere la celiachia.

L'endoscopista non deve farsi distrarre dall'aspetto endoscopico, ma questo è comunque importante e in ogni caso bisogna fare biopsie quando l'aspetto macroscopico non è normale.

Un buon endoscopista sa che bisogna fare più biopsie possibili e più grosse possibili perché più materiale adeguato forniamo all'anatomopatologo più siamo sicuri della diagnosi. Le biopsie vanno fatte nella seconda porzione duodenale e fino a qualche tempo fa si diceva di non farle all'altezza del bulbo, perché ci possono essere segni di mc a livello del bulbo (che è la prima parte che viene a contatto col glutine), però nel bulbo ci sono le ghiandole del brunner ecc per cui ci possono essere delle false negatività. Infatti adesso si parla di fare biopsie associate, bulbo e seconda porzione duodenale, e fare una o più biopsie anche a livello del bulbo. Perché anche se le biopsie possono essere negative nella seconda porzione duodenale magari possono essere positive a livello del bulbo. È chiaro che se sono positive nella seconda porzione duodenale la diagnosi è certa.

Gli aspetti istologici del morbo celiaco. Aumento linfo t intraepiteliali, alterazioni enterociti con riduzione altezza, appiattimento, iperplasia delle cripte e nelle forme più importanti atrofia dei villi. In base all'aspetto istologico si valuta la gravità della malattia. Questa viene valutata in base a classificazioni, la più famosa è quella di "Mars Opperhauer(?)" che parla di 3 tipi di celiachie: tipo primo è la forma con lesione infiltrativa con solo aumento dei linfo t intraepiteliali, tipo 2 con lesione neoplastica a cui si associa iperplasia delle cripte, tipo 3 lesione distruttiva con villi atrofici (in questo caso si distingue atrofia lieve, moderata o severa che è la forma più grave di celiachia).

Recentemente è stata introdotta la nuova classificazione di "Torazzoli e Iannaci(?)" che parla di lesioni atrofiche e non atrofiche, praticamente sono le forme più grossolane, con atrofia nel primo caso e aumento dei linfo t intraepiteliali nel secondo. L'atrofia può essere di grado b1 con villi ancora identificabili o di grado b2 con villi non più identificabili.

Dopo la diagnosi di mc si fa il follow up, in letteratura si raccomanda il follow up endoscopico anche dopo un solo anno dalla diagnosi (diversamente da come diceva il prof Benini). Su questo nemmeno io sono d'accordo perché, così come dice l'articolo, nel 50% dei casi non c'è stato ritorno alla normalità del rivestimento duodenale, ovvero non abbiamo dimostrato nulla e possiamo peggiorare la situazione psicologica del paziente che ha fatto dieta per un anno e si ritrova la situazione non risolta.

Il controllo endoscopico va sicuramente fatto se c'è una riacutizzazione della malattia. Se il paziente ha fatto una dieta sicuramente priva di glutine ma a un certo punto ha alcuni sintomi di gonfiore e diarrea, va fatto il controllo, soprattutto se il paziente è stato bene per un buon periodo di tempo (alcuni anni) e ad un certo punto ha una riacutizzazione, poiché alla celiachia potrebbe associarsi un linfoma.

Negli ultimi anni sono state introdotte nuove tecniche endoscopiche, spesso utilizzate per la diagnosi di celiachia. Nuove tecniche legate allo studio del piccolo intestino, che l'endoscopia standard non riesce a studiare in maniera adeguata. Il piccolo intestino è infatti un problema da studiare endoscopicamente (a differenza di colon, esofago, stomaco, ecc...), infatti servono delle tecniche abbastanza impegnative. Tra le nuove tecniche abbiamo: endoscopia ad alta risoluzione, importante per valutare i villi e fare biopsie mirate dove i villi sono atrofici, la cromoendoscopia ha lo stesso vantaggio e utilizza dei coloranti che non si depositano nelle zone atrofiche, infine l'enteroendoscopia (la valutazione del piccolo intestino). L'enteroscopia utilizza due tecniche: le videocapsule o l'enteroscopia a doppio o singolo pallone.

Le videocapsule vengono inghiottite dal paziente e hanno una piccola telecamera da cui viene trasmessa l'immagine (non si capiscono alcune parole biascicate), però abbiamo solo l'immagine e non possono essere eseguite le biopsie, per questo non sono consigliate per diagnosi di celiachia. È utile per il paziente con anticorpi positivi che rifiuta di sottoporsi alla gastroscopia o pazienti con anticorpi antitransglutaminasi positivi ma biopsia duodenale negativa.

L'enteroscopia con pallone non è consigliabile nel morbo celiaco. (vedi slide) Per questo esame molto impegnativo sono richieste 2-3 ore e non porta grandi vantaggi.

Lezione di Gastroenterologia del 19/11/2013 (1)

Lezione di gastroenterologia del 19/11/2013

Docente: Benini- Bernardoni

Sbobinatore: Veronica Lodi

EMORRAGIE DIGESTIVE:

FISIOPATOLOGIA, CLINICA E DIAGNOSTICA

Il professore esordisce dicendo che oggi non parleremo di argomenti a livello molecolare, ma di cose "toste".

Parliamo oggi delle emorragie digestive. Per inquadrare il problema iniziamo da un caso clinico:

(Slide 1)

CASO:

- Maschio, 71 anni
- Anamnesi
- Diabete in sola dietoterapia, HB glicata: 5,5%
- Vasculopatia carotidea con stenosi del 55% (importante: solitamente trattato con aspirina a piccole dosi e ciò peggiora il rischio di sanguinamento).
- Da un mese stipsi con feci nere e dure (quando un pz. dice "feci nere" è necessario comprendere bene ciò che intende, ad esempio specificare "nere come i fondi di caffè").
- Da tre mesi in terapia con ASA 100 mg/die
- Da 15 giorni astenia
- Negli ultimi 5 giorni dolori gastrici.

(slide 2)

4/11/2005

- Malessere notturno
- Ore 6:00 scariche abbondanti di feci melanotiche formate
- Anebbiamento visus, episodio presincope, vomito.

(slide 3)

In PS

Si presenta pallido sudato con P.A.: 200/60 mmHg frequenza cardiaca: 163. A questo punto?

- 1) CHE FARE? Ha avuto un sanguinamento o un'ipotensione non correlati?
- 2) Sondino naso gastrico?
- 3) Endoscopia visto l'ipotensione

-Urgenza

-emergenza

-sede attrezzata, organizzando un'ambulanza per la gastroscopia terapeutica

- unità terapia intensiva

4)iniziare subito la terapia anti-secretiva con inibitori di pompa per evitare ulteriori perdite ematiche?

Detto questo iniziamo a parlare di Cosa sono i sanguinamenti.

Il paziente presenta una probabile ulcera che sta iniziando ad erodere la parete e ad certo punto causa un sanguinamento per il fatto che la mucosa viene erosa, ma il fenomeno è in continua evoluzione in quanto può colpire un'arteria importante e peggiorare improvvisamente.

(slide4)

DIPI DI SANGUINAMENTO DIGESTIVO SANGUINAMENTO ACUTO

- Ematemesi, ovvero vomito di sangue, attenzione un paziente che vomita ripetutamente può avere nel suo vomito delle striature di sangue ma ematemesi è una grossa quantità di sangue.
- Melena
- Ematochezia

(slide5)

ORIGINE EMORRAGIE DIGESTIVE

- Alte: a monte del Treiz
- Basse: a valle del Treiz
- Di origine oscura: ignota dopo EGDS e colonscopia

Che differenza c'è tra queste due forme? Se il sanguinamento avviene a monte del Treiz io sospetto che sia un sanguinamento importante è verosimile che il sangue vi refluisca anche nello stomaco e quindi lui vomiti sangue. Se il sanguinamento perviene a valle del treiz, anche se il paziente perde una grossa quantità di sangue non lo vomiti ma abbia solamente un passaggio di sangue più o meno digerito a livello anale. (Ci tengo a mettere in chiaro due punti: primo, c'è molta gente che viene a riferirvi di vedere del sangue nelle feci e di avere delle feci nere, allora la mia domanda è: secondo voi quanto sangue è necessario che ci sia perché le feci diventino nere? A me risulta che quando hanno dato da bere delle siringate di sangue alla gente per capirlo già con i 20 ml le feci erano nere, cioè è una quantità estremamente piccola. Secondo le feci sono nere perché il sangue si è ossidato, questo vuol dire che una persona potrebbe non aver sanguinato dallo stomaco, ma a livello del colon destro che porta a una melena di color mogano scuro. Non si può usare la melena come segno patognomonico per un sanguinamento dallo stomaco, perché il sangue ha un effetto catartico: accelera il passaggio nell'intestino, una persona anche se perde grandi quantità di sangue dallo stomaco può andare di corpo rosso vivo.

Con pazienti di questo tipo (con emorragia digestiva), se io aspetto il risultato dell'emocromo il paziente muore. Devo prima stabilizzarlo, innanzitutto devo idratarlo, ma se è in shock attiva i meccanismi di vasocostrizione venosa e io non riesco a reperire una vena allora l'unica cosa che posso fare è chiamare gli anestesisti che vi prendano la carotide o la sotto-clavicolare che non diminuiscono di calibro nello shock. Se non è disponibile allora usare il CVC (catetere venoso centrale) e idratarlo. Solo dopo aver fatto questo tornerò a ragionare.

(slide6 che schematizza quanto detto)

REGOLA PRIMA

- ago grosso in vaso grosso
- se non disponibile CVC
- infusione di liquidi in quantità adeguata
- Poi, ci fermiamo a ragionare

(slide 7)

PRESENTAZIONE CLINICA

- Ematemesi: sangue con vomitoà rosso vivo: emorragia recente e ingente

àcaffeano: emorragia modesta in cui il sangue ha il tempo di essere
Digerito da HCl.

- Melena: maleodorante, facilmente riconoscibile.
- Ematochezia: sangue rosso vivo e coaguli con le feci
- Sanguinamento occulto: SOF +, segni di perdita di sangue (anemia, sideropenia che si vede in un paziente che sta sanguinando da molto tempo, ipotensione ortostatica da verificare sempre).

(slide 8)

È UN PROBLEMA FREQUENTE!!!! SUPERIORI

- Incidenza di 100 casi ogni 100 000 abitanti all'anno
- Mortalità: 8-10 % invariata negli ultimi 30 anni per comorbidità pazienti. (riusciamo a bloccare questi sanguinamenti, ma vengono fuori perché c'è una patologia di base).

INFERIORI

- Meno frequenti, vengono dalla parte bassa dell'intestino, mortalità inferiore del 5%.

DI ORIGINE OSCURA

- Sono il 5%, Non sono mortali di per sé.

(Slide9)

DIPI DI SANGUINAMENTO DIGESTIVO

SANGUINAMENTO OCCULTO:

- Riscontro occasionale di anemia ipocromica, microcitica, sideropenica.
- SOF
- Sintomi di anemia: pallore (delle mucose o della congiuntiva), dispnea, capogiri, angina pectoris: una persona che ha ischemia nelle zone cardiache quando diventa anemico può iniziare ad avere sintomi anginosi.

(slide 9)

La gravità di queste emorragie dipende da tantissimi fattori, il primo di tutti è la velocità con cui queste si manifestano, e quanto è la perdita di sangue che questo paziente ha avuto. Una persona adulta ha sui 5-6L di sangue, quando inizia a perdere dal 15 al 25% (più di un litro e mezzo) si ha una riduzione della pressione arteriosa maggiore di 20 mmHg a passaggio clino->ortostatico, tachicardia, tachipnea e pallore. Se è maggiore del 25% si ha pericolosa riduzione di portata cardiaca, il paziente sta rischiando di morire. Acidosi metabolica ecc

Tenete presente che questa gravità dipende da tanti altri fattori, se uno di voi dona 450 ml di sangue non succede nulla, se un paziente di 75 fa la cosa potrebbe anche essere drammatica. Se all'anamnesi scopriamo che il paziente ha altre comorbidità potrebbe essere che una perdita di sangue vada interpretata in maniera completamente diversa: un paziente con cirrosi epatica che sanguina potrebbe avere un danno ad un'arteria, una persona che sta prendendo dei FANS rischia dei gravi sanguinamenti. Altra cosa rara, ma da conoscere: se il paziente ha stent aortici per presenza di aneurismi, le loro estremità possono corrodere la parete dell'aorta spesso nel punto in cui passa dietro il duodeno e il pz inizia ad avere dei sanguinamenti che vanno e vengono, a quel punto si sente il rumore di un tappo di champagne e il paziente inizia a vomitare sangue a getto e muore in breve tempo.

(slide10)

EMORRAGIA DIGESTIVA ACUTA COSA FARE?

1. Valutare la gravità della perdita: PAO, frequenza cardiaca, pallore, diuresi.
2. Anamnesi: comorbidità (cirrosi, neoplasia..), assunzione FANS, età.
3. Valutare se mettere il sondino naso gastrico (SNG), esplorazione rettale per capire se c'è sangue nello stomaco, se vanno fatti i lavaggi, vedere se c'è melena all'esplorazione rettale, potrebbe essere che il paziente sia andato di corpo e voi non capite se davvero ci sia stata.
4. EGDS/colonscopia (con preparazione).
5. Angiografia.

(slide 11)

FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI

1. Età avanzata.
2. Patologie concomitanti.
3. Cause.
4. Ematemesi con sangue rosso vivo (considerare lo stomaco che si è disteso per la grossa quantità di sangue).
5. Shock o ipotensione alla presentazione. Necessità di trasfusione. (quante trasfusioni devo fare per mantenere uno stato adeguato di perfusione sapendo che quello che stiamo facendo ha dei vantaggi, perché permette di ripristinare il volume e di andare ad irrorare tutti i vari organi, ma ha anche un grosso rischio perché causa una grossa distensione, una congestione venosa e quindi il sanguinamento riprende. Un recente articolo va contro alla trasfusione per cause non gravi come ad

esempio il paziente che si sta anemizzando (registrazione non chiara ndr) la perfusione è un atto medico che va attentamente valutato).

6. Sanguinamento attivo all'endoscopia.
7. Comparsa di sanguinamento in corso di ospedalizzazione.
8. Necessità di chirurgia d'urgenza.

(slide 11) con tabella di fattori di gravità della perdita di sangue. Vengono caratterizzati in base alla pressione, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, diuresi, stato mentale e in base a questo cosa si deve trasfondere. Se perde <15% circa meno di 750 ml avrà la frequenza che è ancora normale, la pressione normale, la frequenza respiratoria normale. Se inizia a perdere dai 750 ml ai 1500 ml (le emorroidi con sanguinamento irrisorio bagnano completamente di sangue la tazza del water, dunque 1500 ml sono una quantità molto grande) la frequenza aumenta superando 100 bpm, la pressione rimane costante, la frequenza respiratoria inizia ad aumentare diventando tachipnea, inizia a produrre meno urine, vuol dire che inizia ad entrare in shock, diviene molto agitato. La cosa più drammatica si ha se il soggetto perde dai 1500 ml ai 2000 ml allora la frequenza inizia ad alzarsi moltissimo, inizia ad abbassarsi la pressione e a questo punto il paziente diventa ansioso fino a se si perde più di 2000 ml il paziente peggiora drammaticamente, diventa confuso e (registrazione non chiara)

(slide 12)

La polipectomia può avere esiti non tranquilli se un grosso vaso viene leso, si taglia di solito alla base del peduncolo facendo passare corrente elettrica e il sangue coagula e si forma un escara che dopo qualche giorno si stacca e ci sono due possibilità: l'escara si stacca con il vaso ben chiuso, oppure il vaso sotto è ancora dilatato con l'escara che lo tappa ma quando questo si stacca il paziente sanguina copiosamente. Anche se il paziente viene ricoverato d'urgenza e l'emocromo non mostra variazioni di Hb può essere che il sanguinamento sia ugualmente copioso. È importante sottolineare che se un soggetto ha una certa quantità di sangue (5L) fatta di liquido e una certa percentuale di globuli rossi e ne perde una quantità copiosa, all'emocromo Hb ed ematocrito rimarranno uguali perché la concentrazione del campioncino di sangue prelevato rimarrà la stessa, addirittura sembra che in proporzione sia aumentata. (commenta grafico che riporto qui sotto) Il paziente è fortemente disidratato quindi se si preleva un campioncino di emocromo lo troverò perfettamente normale, solo se io vado a reidratarlo mi accorgerò che riporto il suo volume al normale e a questo punto guardate la sua componente rossa (blu ne grafico qui sotto) quanto era ridotta. Quindi se un paziente sanguina prima che voi lo reidratate troverete che quel paziente non è affatto anemizzato.

(slide 13)

Seconda considerazione: se continua ad avere melena per più giorni NON ci indirizza sul fatto se continua a sanguinare oppure no. In questa fase ci sono due esami banalissimi: il primo è misurare i globuli bianchi, perché una persona che continua a sanguinare avrà una scarica simpatica per cercare di mantenere il volume e l'adrenalina che viene secreta fa sì che i globuli bianchi, che di solito sono marginati, si stacchino e passino in circolo, si ritrovano quindi anche nel sangue venoso dove di solito ce n'è una minima parte. Se i globuli bianchi restano alti vuol dire che la scarica simpatica che dovrebbe cessare in poco tempo sta continuando. Seconda cosa: aumenta l'azotemia, non la creatinina, perché viene riassorbita dal lume intestinale, perché cala la pressione con cui il sangue perfonde i reni per cui i reni vengono perfusi decisamente di meno; per cercare di mantenere il più possibile il volume circolante vengono utilizzati preferenzialmente i suoi nefroni corticali che sono quelli che più efficacemente trattengono l'acqua e quindi anche l'azoto. Per questo l'azotemia aumenta solo nei casi particolarmente gravi ed avrò una tale caduta di perfusione renale da avere anche la necrosi tubulare.

Quindi: **ALTRE INDAGINI DI LABORATORIO**

- **G.R.**
- **Azotemia:** - riassorbimento dal lume intestinale – calo pressione arteriosa glomerulare – utilizzo preferenziale dei nefroni pericorticali – necrosi tubulare

SCOPI DEL MANAGEMENT (slide 14)

- Resuscitare: dando sostanze liquide per sopportare il tutto.
- Identificare la sede del sanguinamento.
- Bloccare il sanguinamento.
- Prevenire il ri-sanguinamento.

SONDINO NASO GASTRICO? (slide 15) Attualmente dal punto di vista diagnostico non è eccezionale ma *se c'è sangue di colore rosso piuttosto che di colore caffeano sono sicuro che sta ancora sanguinando, ma se non trovo sangue non posso dire nulla, per cui è un test che spesso è positivo ma non è sensibile e non posso dire nulla. Tuttavia * nei cirrotici potrebbe essere utile anche dal punto di vista terapeutico: impedisce che arrivi questo sangue nell'intestino, causi un riassorbimento di tossine e mi dia un'encefalopatia. * Dal punto di vista del possibile aiuto in endoscopia solo perché può aiutare nel lavaggio per impedire che l'endoscopista entri in una sacca piena di sangue rosso. Ha una sensibilità del 75%.

SCORE PER IL RISCHIO DEL PAZIENTE (slide 16 con tabella)

- basandosi sull'età: età è inferiore ai 60 lo score è zero, fra i 60 e gli 79 anni lo score è uno, maggiore di 80 è due; shock score uno, se c'è ipotensione score 2, con comorbilità si fa la somma di tutti i punteggi dati da questi possibili concause. Con un punteggio 8 rischia la pelle.
- Localizzazione della sede di sanguinamento.
- Esplorazione rettale.
- Stratificazione endoscopica del rischio.

In endoscopia: se c'è un sanguinamento attivo ho una possibilità di risanguinamento del 55% e di mortalità del 11%; con un vaso visibile ho una possibilità di risanguinamento del 43% con una mortalità del 11%; con un coagulo aderente ho una possibilità di risanguinamento del 22% con una mortalità del 7%; se c'è un'ulcera completamente pulita in quel momento l'emergenza è superata. Importante: la gastroscopia dà non solo informazioni prognostiche ma anche terapeutiche e va fatta possibilmente entro 24 ore dall'insorgenza di emorragia. Quindi:

EGDS: DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA

1. **Endoscopia**
2. **Maggior accuratezza**
3. **Terapeutica**

Fatta entro le 24 ore se non urgente

ENDOSCOPIA DIAGNOSTICA (slide 17)

identifica la lesione, ha una specificità del 95% e una sensibilità del 95%.

ENDOSCOPIA TERAPEUTICA (slide 18)

La gastroscopia ha senso solo se fatta in condizioni ideali, in un centro adeguato che abbia tutte le opzioni terapeutiche per andare a chiudere quel sanguinamento. L'endoscopia terapeutica è in grado di controllare 9 sanguinamenti su 10 nel paziente ad alto rischio è in grado di prevenire il risanguinamento. Con l'endoscopia terapeutica l'80% dei pazienti non risanguinerà.

PROBABILITA' A PRIORI cioè ancora prima di fare la gastroscopia se il paziente sta sanguinando (slide 19)

- Ulcera peptica 35-50%
- Erosioni 5-10%
- Esofagite 5-10%
- Varici 1%
- Lacerazioni 5%
- Neoplasie 5%

(slide 20) con foto di labbra paziente che ha avuto perdita di sangue: se ha una serie di teleangectasie a livello delle mucose è verosimile che le abbia anche a livello intestinale; il paziente che ha le "ulcere di Cameron" (slide 21) (ulcere non con genesi peptica ma avvengono nel punto in cui lo stomaco attraversa il diaframma e danno una grossa ernia iatale); la stessa patologia c'è in pazienti con lacerazioni all'esofago date da vari ripetuti conati di vomito, ad esempio paziente che si è fatto grosse bevute, quando si vomita ripetutamente può comparire del sangue, che può diventare abbondante, perché si formano delle erosioni nella mucosa esofagea.

FILMATI ENDOSCOPICI

Filmati endoscopici di pazienti arrivati in urgenza. Se vi troverete a gestire un'emorragia alta, mi dovrete portare un paziente STABILE con una diagnosi certa di sanguinamento gastro-intestinale alto o basso, se la stabilità non dovesse essere molto accentuata ricordatevi sempre di accompagnare il paziente a fare l'esame. Mettetegli un sondino naso-gastrico, non per vedere la sede del sanguinamento, ma perché se ci sono coaguli formati in stomaco l'endoscopista non può vedere e visualizzare tutta la parte mucosa. Portatelo in endoscopia dopo aver incominciato una terapia di supporto: liquidi, sangue... e nel caso sia un'ulcera peptica dopo aver iniziato l'adeguata terapia; nel paziente cirrotico dopo aver incominciato la terapia con un vasodilatatore che riduce la pressione splanchnica, così nel caso di sanguinamento da varici riduce il sanguinamento e in più del 70% dei casi lo arresta completamente.

FILMATI:

- Filmato endoscopia di un paziente giovane per melena: entriamo in cavità gastrica e troviamo del materiale solido che è quello grigiastro che voi vedete. Attenzione vediamo sangue rosso vivo proveniente dal piloro, il sanguinamento proviene da quella sede, quindi verosimilmente si tratterà di un'ulcera peptica, il bulbo duodenale è la sede più frequente dell'ulcera peptica sia correlata ai FANS sia correlata a l'helycobacter, quindi è sempre benigna, mentre se trovate l'ulcera gastrica poi programmate sempre un controllo perché a differenza della duodenale può essere maligna. Passato il piloro vedo sangue rosso vivo (sanguinamento attivo), mi soffermo sulla parete o tetto del bulbo. Per questo sanguinamento attivo devo fare una terapia endoscopica che riduce il risanguinamento e migliora la mortalità. Lavando vedo un coagulo dalla cui base si allarga a nappo un sanguinamento

Forrest 1B, quindi a questo punto passo a fare una terapia endoscopica. Le possibilità terapeutiche che io ho in gastroscopia sono o TERMICA, MECCANICA o INIETTIVA che è un misto tra le due e si fa con adrenalina diluita 1 a 10 000, così facendo riducete o arrestate il sanguinamento così si ha possibilità di fare un'emostasi più efficace. Ora vedrete la mucosa gonfiata sbiancare per effetto vasocostrittore dell'adrenalina; a questo punto associamo sempre una seconda metodica a quella iniettiva: o la metodica termica o meccanica. Questo è il pnf, a differenza della vicina mucosa rosea, è diventato biancastro quindi vuol dire che siamo andati a segno con l'adrenalina. Il sanguinamento a nappo che si restringe è verosimilmente di origine venosa. A questo punto siamo costretti ad andare a togliere il coagulo perché ci impedisce la visione; tolto il coagulo vediamo l'ulcera con il vaso sottostante e a questo punto possiamo fare una terapia più mirata: posizioniamo le clip (mollettine metalliche che si aprono e si chiudono e si posizionano sul vaso), questa è la metodica più comune di emostasi meccanica. Le clip sono molto piccole meno di mezzo cm, cadono poi in autonomia spesso entro la settimana e il paziente le emette con le feci senza accorgersene. Di solito se ne arrivano a mettere anche 5 o 6 l'importante è andare a bersaglio sul vaso. Importante è rimuovere il coagulo per essere più precisi.

- Per quanto riguarda le ulcere dopo sanguinamento attivo ed endoscopia il pz va ricoverato. Se invece non ho sanguinamento attivo e fibrina lo mando a casa in terapia. Un'ulcera gastrica in signora anziana che prendeva FANS è un'ulcera con vaso visibile. Ha una brutta posizione, in questo caso non stava sanguinando quindi abbiamo fatto solo emostasi meccanica con posizionamento clip. La signora dopo alcune ore ha ripreso a sanguinare, allora a quel punto abbiamo fatto l'emostasi termica, con una sonda che manda un tipo particolare di gas che provoca la coagulazione del tessuto per una profondità di circa 2mm.
- Video di paziente giovane con vomito precedente ed ematemesi rosso vivo, spesso si risolve facilmente, si mettono le clip la terapia emostatica. Spesso non si ricovera e si dà un inibitore di pompa.

Domanda: ci sono rischi di danneggiare la mucosa con gli strumenti?

Risposta: i danneggiamenti sono praticamente indifferenti almeno che non siano pz scoagulati.

Domanda: su che base si decide di fare la terapia termica o quella meccanica.

Risposta: dipende dalle dimensioni e dal tipo di mucosa circostante e dal luogo dove la lesione si trova. Attenzione che la terapia termica è superficiale, non va in profondità.

Domanda: il pz con le clips può mangiare? Risposta: assolutamente sì.

Attenzione che se non vedo la lesione non vuol dire che la gastroscopia sia negativa ma che magari non ho visto bene. Guardare anche se ci sono state complicanze.

Passiamo alle varici, classificazione: - ematemesi: nel paziente che vomita sangue e so essere cirrotico la prima cosa a cui penso è il sanguinamento da varici. Allora nelle varici io valuto la forma che classifico da F1 a F3 dalle più piccole alle più grandi, il colore si divide in blu e bianche. Naturalmente più grandi sono più protrudono nel lume. Se sono bianche sono solitamente F1 meno sporgenti, valutare anche la presenza di segni rossi che è il maggior rischio di sanguinamento, le venule varicose, le ematocisti e i cherry spot (puntini rosso ciliegia sulle varici). Se il pz ha le varici senza sanguinamento lo mettete in terapia beta bloccante per la riduzione dell'ipertensione portale e non fate nessuna terapia endoscopica; mentre se il paziente sanguina fate la terapia endoscopica. Altro filmato, con varici F2 e cherry spot al di sopra di esse, il pallino bianco è un tappo di fibrina il che vuol dire che la varice ha sanguinato dal quel punto preciso e ora si è fibrinizzato e la terapia autorizzata è di due tipi: 1) la legatura, attualmente si usa di più anche in urgenza; 2) la sclerosi che si fa iniettando con ago attorno e sulla varice una sostanza che si chiama polidocanolo che è un irritante della parete del vaso che causa l'obliterazione del vaso. Per le varici gastriche si usa una colla chiamata glubran simile all'attac, iniettate la colla all'interno della varice e lei si solidifica immediatamente.

Vedete il filmato di una signora giovane con epatopatia ed episodio di sanguinamento da varici, abbiamo trovato il tappo di fibrina e a questo punto abbiamo fatto la legatura, che si fa con un cap trasparente e dei lacci neri aspirando la varice all'interno del cap e rilasciando i lacci. Il primo laccio si mette in corrispondenza del tappo piastrinico i lacci strozzano la varice legata, che cade nell'arco di circa una settimana come escara che guarisce spontaneamente. Dopo la legatura rivedere il pz dopo una settimana per verificare se sono state tolte tutte le varici.

Lezione di Gastroenterologia del 26/11/2013 (1)

Lezione di Gastroenterologia del 5/11/2013

Sbobinatore: Girotto Chiara

Revisore: Varalta Anna

NEOPLASIE DEL COLON E DELL'INTESTINO

Manca la registrazione dei primi minuti. Comunque il prof. parla del fatto che le neoplasie intestinali più frequenti avvengono a livello del colon retto e dei vari tipi di classificazione che possono essere utilizzati.

CLASSIFICAZIONE:

- **ISTOLOGICA (la più utilizzata)**
 - Adenoma
 - Adenocarcinoma
 - Leiomioma
 - Sarcoma
- **BIOLOGICA**
 - Benigno
 - Maligno
- **TIPOLOGIA**
 - Sporadico
 - Familiare
 - Ereditario
- **ASPETTO**
 - Polipo
 - Serrato
 - Tubulare
 - Tubulo-villoso
 - Villosa
 - Neoplasia

Le **classificazioni endoscopica e anatomo-patologica** sono basate sull'aspetto macroscopico e si suddividono in **polipo e neoplasia**.

I polipi si suddividono (grossolanamente/storicamente, penso, altrimenti la precisazione sottostante non avrebbe senso NDR) in polipo classico e polipo serrato, che è una particolare forma di poliposi con caratteristiche che la differenziano dal polipo classico. La classificazione comprende anche:

1. Polipo tubulare
2. polipo tubulo-villoso
3. Polipo villosa
4. Neoplasia

Se si considera la **frequenza** delle diverse tipologie e quindi delle differenti istologie delle neoplasie del colon, si nota che il 91% è rappresentato dall'adenocarcinoma (quindi quando si parla di caratteristiche epidemiologiche di neoplasia del colon retto ci si riferisce all'adenocarcinoma) che ha origine dalla mucosa. Sono presenti anche altri tipi di carcinoma tra cui quello squamoso, e altre neoplasie tra cui melanoma o quelle che non vengono classificate dal punto di vista istologico oltre ai sarcomi, i quali prendono origine dai due strati muscolari del colon e comunque sono meno frequenti.

Le neoplasie del colon più frequenti sono dunque i carcinomi in generale.

Classificazione istologica, sequenza evolutiva e stadiazione molecolare

L'**adenoma** è il polipo, ossia una neoplasia non ancora degenerata, mentre l'**adenocarcinoma** è una neoplasia conclamata e più avanzata. Quindi in base a queste caratteristiche si distinguono i polipi benigni, i polipi maligni e la neoplasia maligna. Sono generalmente sporadici, anche se possono essere associati. (*testuali parole NDR*).

Per le neoplasie del colon è ormai ben codificata una **sequenza di evoluzione** che va dal polipo, generalmente un adenoma piccolo, tubulare, benigno e asintomatico fino ad arrivare all'adenocarcinoma maligno e sintomatico. Tale sequenza macroscopica ben codificata prevede l'accumulo di una serie di lesioni che porta dall'adenoma piccolo e tubulare, ad un adenoma avanzato tubulo-villoso, a polipi villosi che presentano una degenerazione in un carcinoma in situ oppure in un carcinoma invasivo, fino ad arrivare alla neoplasia che comporta la comparsa di metastasi a distanza e l'invasione dei linfonodi, ossia i parametri considerati nella classificazione TNM, che, in base allo specifico stadio classificativo, comportano una prognosi differente.

Esistono dei meccanismi, legati sostanzialmente a delle alterazioni geniche, a cui si associano tutta una serie di alterazioni istologiche che portano poi alla comparsa della neoplasia. La biologia molecolare di queste lesioni mostra le **alterazioni genetiche** che condizionano la trasformazione da un epitelio ad adenocarcinoma. Ad esempio la mutazione di APC sul cr. 5q, che

può essere legata a motivi ambientali o famigliari, quindi quella di k-ras, smad4, smad2 e infine di p53, si sommano fino a portare alla comparsa di neoplasia vera e propria. Tale sequenza è implicata non solo nei tumori del colon, ma anche del pancreas e nei tumori gastrointestinali in genere.

Quindi un processo multistep in cui le mutazioni si sommano fino a portare allo sviluppo di neoplasia.

NB: Per i polipi serrati esiste però anche un altro meccanismo di evoluzione più rapido rispetto alla sequenza osservata nei polipi classici, dunque l'intervallo di tempo tra la comparsa del polipo serrato e la degenerazione è molto più breve rispetto alla sequenza classica adenoma→carcinoma in situ→adenocarcinoma, perciò necessita anche di un trattamento più urgente.

POLIPOSI

Il polipo è una protrusione macroscopicamente visibile della superficie mucosa dell'intestino, di dimensioni variabili da alcuni mm ad alcuni cm. Generalmente i polipi che degenerano sono più voluminosi rispetto ai polipi benigni, dunque la dimensione del polipo è indice dello stadio di degenerazione della malattia.

Possono essere:

- **Sessili:** a larga base di impianto, come il polipo serrato
- **Peduncolati:** ad aspetto fungoide, con rigonfiamento nella parte superiore e stretta base di impianto

L'aspetto è importante perché la distanza che intercorre tra la superficie degenerata e il peduncolo nel polipo peduncolato è maggiore di quella che intercorre tra superficie degenerata e base nel polipo sessile. Dunque il rischio di superare la muscolaris mucosae e arrivare alla sottomucosa, che rappresenta la zona maggiormente vascolarizzata, perciò con maggior rischio di dare metastasi, è maggiore nel il polipo sessile rispetto al peduncolato, indipendentemente dal fatto che sia serrato o meno.

- **Singoli/ Multipli**
- **Ulcerati**(più pericolosi, perché l'ulcerazione riflette una degenerazione del polipo stesso o ad un traumatismo in quella regione)/**Non ulcerati**

- **Neoplastici**
 - Benigni (adenoma serrato, tubulare, tubulo-villoso, villosa)
 - Maligni (adenocarcinomi)
 - Invasivi (hanno superato la muscolaris mucosae e quindi sono ad alto rischio di entrare nella circolazione sanguigna o linfatica e metastatizzare)
 - Non invasivi (non hanno ancora superato la muscolaris mucosae)
 - **Non neoplastici**
 - Infiammatori (es. nella colite ulcerosa sono presenti pseudopolipi, perché la mucosa della zona che circonda il polipo è infiammatoria)
 - Iperplastici
 - Giovanili
 - Peutz-jeghers
 - **Sottomucosi** (rari)
 - Noduli
 - Lipoma
 - Carcinoide (lesione tumorale originata dalle ghiandole endocrine annesse al colon)
 - Leiomiomi (lesione tumorale originata dalle fibre muscolari)
 - Neurofibromi
 - Endometriosi (colonizzazioni del colon da parte dell'endometrio, clinicamente complicate nella diagnosi e nella terapia)

Poliposi ereditarie o famigliari

- **Adenomatose** (neoplastiche)
 - **Poliposi adenomatosa famigliare (FAP):** le poliposi sono caratterizzate dalla mutazione del gene APC sul cromosoma 5q; compaiono precocemente, in età giovanile (diagnosticate tra 30-40 anni, i pazienti avendo una famigliarità vanno incontro ad uno screening precoce,

comunque sono sempre presenti oltre i 40 anni. Il fatto che non compaiano nei bambini probabilmente è legata alla necessità dei polipi di avere di un intervallo di tempo abbastanza lungo per comparire); presentano numerosi polipi che generalmente coinvolgono il colon, ma anche lo stomaco e il duodeno (quindi da un punto di vista diagnostico è necessario prescrivere sia una colonscopia sia una gastroscopia); possono associarsi ad un'ipertrofia della retina.

- **Sindrome di Gardner:** poliposi familiare che si caratterizza per tumori benigni dei tessuti molli (fibromi, lipomi, cisti epidermoidi, desmoidi) e osteomi
- **Sindrome di Turcot:** poliposi familiare che si associa al medulloblastoma (tumore cerebrale)
- **Amartomatose (non neoplastiche)**
 - **Sindrome di Peutz-Jegher (o poliposi amartomatosa ereditaria):** poliposi caratterizzata dalla mutazione del gene STK11, o PTEN per la forma giovanile; i polipi sono benigni, amartomatosi, non neoplastici. Caratteristiche distintive sono: macchie cutanee e mucose, soprattutto della mucosa del labbro, e polipi pigmentati (neri), che di per sé non sono maligni ma che possono causare problemi di transito intestinale, come comparsa di intussuscezione e ostruzione intestinale, oppure sanguinamenti quando diventano grandi; è associata alla comparsa di tumori maligni soprattutto del pancreas e della mammella.

La diagnosi dunque è fondamentale, non tanto per i polipi intestinali, ma per le conseguenze dell'occlusione e le patologie associate.

CARCINOMA DEL COLON-RETTO

EPIDEMIOLOGIA

Per quanto riguarda l'epidemiologia, l'adenocarcinoma rappresenta il 90-91% di tutte le neoplasie del colon e comprendendo anche gli altri carcinomi, questi ultimi rappresentano in totale il 93% delle neoplasie del colon.

Esso rappresenta la terza neoplasia diagnosticata più frequente in entrambi i sessi, non solo per incidenza o prevalenza, ma anche per mortalità.

A livello mondiale sono presenti delle aree ad incidenza bassa (Africa) e ad incidenza molto alta (Europa, Stati Uniti), anche se i dati andrebbero discussi perché l'età media nel continente africano è minore di quella nel continente europeo, ed essendo una malattia che si associa strettamente con l'età, risulta meno frequente in Africa perché probabilmente la popolazione muore di altre cause.

In Europa, l'**incidenza** stimata dall'agenzia internazionale europea nel 2012 indica l'Italia tra i paesi a più alta incidenza; come pure alta è la prevalenza a 5 anni, nonostante il decorso generalmente lento della malattia.

Per quanto riguarda la **mortalità**, l'Italia ne presenta una tra le più basse europee, probabilmente perché la diagnosi è molto precoce come pure il trattamento. L'incidenza media italiana è infatti leggermente più alta di quella europea, mentre la mortalità media italiana è leggermente più bassa rispetto a quella europea.

Il trend comunque è in diminuzione, probabilmente legato alla diagnosi precoce grazie all'endoscopia e ai programmi di screening.

L'incidenza per **età** è molto bassa nei pazienti giovani, comincia a comparire attorno ai 40 anni e aumenta in rapporto all'età, quindi i pazienti anziani hanno un'incidenza di circa 10 volte superiore di quella dei giovani. I programmi di screening infatti vengono proposti alla popolazione compresa tra i 50 e 74 anni.

La mortalità per età è maggiore nei pazienti più anziani (200 casi/200.000 abitanti/anno) per mancanza di screening, comorbidità, biologia del tumore, mentre nei 50enni è del 5-10 su 100.000 abitanti.

STADIAZIONE

Da un punto di vista di crescita, essi nascono come piccoli polipi e tendono ad ingrandirsi e a degenerare coinvolgendo le stazioni linfonodali e i vasi nella sottomucosa. Ciò ha permesso di classificare il tumore in vari stadi di malattia:

- stadio 0 corrisponde alla formazione di piccoli adenomi nella mucosa,
- stadio 2a tendono a crescere andando a coinvolgere gli strati muscolari fino alla sierosa
- stadio 2b possono invadere la muscolaris mucosae senza coinvolgere i linfonodi e senza dare metastasi a distanza
- stadio 3a avviene il coinvolgimento linfonodale (1-3 linfonodo), senza metastasi a distanza, e senza il superamento della muscolaris mucosae
- stadio 3b avviene il coinvolgimento linfonodale (4 linfonodi), senza metastasi a distanza, ma con superamento della muscolaris mucosae.

- stadio 3c coinvolgimento linfonodale (6 linfonodi); senza metastasi, con superamento della muscolaris mucosae.
- Stadio 4 presenta metastasi a distanza.

La classificazione TNM è importante perché il tasso di mortalità è molto differente in base allo stadio del tumore, e ciò vale per tutti i tumori, quindi essa permette di dare una prognosi al singolo paziente. Quando la malattia è locale (stadi 1,2) la sopravvivenza a 5 anni è infatti del 90%, quando vengono coinvolti i linfonodi (stadio 3) è del 70%, quando compaiono le metastasi (stadio 4) si riduce al 10%. Quando, per vari motivi, non è possibile stadare la malattia, la mortalità è comunque abbastanza bassa. Generalmente il 70-75% dei pazienti si trova ad uno stadio 1-2 oppure 2-3, quindi la neoplasia rimane a stadi abbastanza precoci in cui la chirurgia o l'endoscopia ne permettono l'asportazione.

FATTORI DI RISCHIO (aumentano il rischio di sviluppo)

- Familiarità:
 - se un parente di primo grado è affetto da carcinoma de colon, il rischio aumenta di 2,2 volte
 - se due parenti di primo grado sono affetti da carcinoma del colon-retto, il rischio aumenta di 4 volte
 - se un parente al di sotto di 45 anni con una diagnosi di carcinoma del colon-retto, il rischio aumenta di circa 4 volte
- malattie infiammatorie croniche del colon e dell'intestino (colite ulcerosa, morbo di Crohn)
- diabete
- obesità
- consumo di carni rosse
- consumo di carni processate
- fumo
- alcool

FATTORI PROTETTIVI (abbassano il rischio di sviluppo)

- attività fisica
- assunzione di calcio (latte)

FENOMENO DELL'ANTICIPAZIONE: pazienti con storia familiare di neoplasia del colon hanno un rischio maggiore di comparsa precoce di carcinoma. Dunque non aumenta solo il rischio di sviluppare un tumore, ma anche il rischio di svilupparlo in età giovanile rispetto alla popolazione generale e ciò vale per tutti i tumori.

Un'indagine pubblicata sul New England del 1994, mostra che il rischio relativo aumenta in base al NUMERO di parenti affetti da neoplasia.

Grazie agli studi di screening si è notato che anche la presenza di un parente con POLIPI del colon-retto aumenta il rischio relativo di sviluppare carcinoma del colon-retto. Il rischio relativo aumenta maggiormente con un parente di primo grado affetto, e in maniera minore con un parente di secondo grado affetto. Quindi non solo una storia familiare di carcinoma del colon, ma anche di poliposi del colon aumenta il rischio di avere un tumore del colon.

SINTOMI (aspecifici, ossia presenti in varie patologie, ma con probabilità differente in base all'età del paziente)

- **Sanguinamento rettale:** si sviluppa generalmente per polipi abbastanza voluminosi (>1,5-2 cm), ma solo il 10% dei polipi determina sanguinamento, quindi non è un sintomo molto specifico di neoplasia. (Le linee guida della società americana di gastroenterologia indicano che in caso di emorragia del tratto gastrointestinale basso solo 1-17% sono dovute a neoplasia. Dunque esso è un sintomo generale di allarme indipendentemente dalla causa, che può essere diverticolite, diverticolosi, colite ischemica, emorroidi, malattie infiammatorie croniche intestinali, colonpatia da FANS) Il sanguinamento quindi di per sé va comunque indagato con una colonscopia.

La casistica su 20.000 colonscopie consecutive eseguite a Verona mostra che i polipi o il cancro compaiono con una percentuale lievemente superiore (quasi 30%) da quella riportata nelle linee guida americane, ciò dipende in gran parte dalla popolazione testata e dai motivi dell'indagine, quindi in una struttura universitaria di terzo livello è più probabile ritrovare una frequenza di malattia maggiore rispetto ad un servizio di endoscopia periferico

La frequenza di polipi del colon stratificata per età è dell'8% in pazienti con meno di 40 anni, 25-26% in pazienti tra 40 e 60 anni, 31% in pazienti con più di 60 anni. La frequenza di tumori del colon stratificata per età è molto bassa in pazienti con meno di 40 anni, ed aumenta fino al 9% in pazienti con più di 60 anni. Quindi il 9% dei pazienti che presentano rettoraggia oltre i 60 anni hanno una neoplasia del colon.

- **Alterazioni dell'alvo**
 - Stipsi: determinata dalla neoplasia che crea una stenosi del colon
 - Diarrea paradossa: la subocclusione determinata dalla stenosi fa sì che si produca molto liquido a monte tanto da produrre paradossalmente diarrea.
- Dolore addominale crampiforme
- Perdita di peso non intenzionale

DIAGNOSI

1° livello **Colonscopia**: indicata in pazienti anziani, con sanguinamento o alterazioni dell'alvo. Il vantaggio è che essa è anche terapeutica in quanto permette l'asportazione del polipo nella stessa seduta. Ciò è valido per polipi piccoli, ma non per le neoplasie, che necessitano di asportazione chirurgica.

2° livello **TC addome**. Necessaria per stadare la neoplasia, ossia valutare l'invasione della parete del colon, la presenza di linfonodi ingrossati e le eventuali metastasi epatiche, in quanto il fegato rappresenta la sede più frequente di metastasi da tumore del colon retto.

La stadiazione è importante per la prognosi del paziente e quindi anche per la pianificazione dell'intervento chirurgico.

TERAPIA

1° livello Endoscopica. Permette l'asportazione del tumore e la valutazione da parte dell'anatomopatologo della base di impianto per capire se il tumore è contenuto all'interno del polipo asportato, oppure se il margine è invaso, indicativo di alta probabilità che il tumore sia anche a livello della parete e quindi inviare il paziente all'intervento chirurgico.

2° livello Chirurgica

3° livello Chemioterapia

4° livello Radioterapia

SCREENING

L'evoluzione del tumore impiega circa 10 anni passa attraverso vari stadi: piccolo adenoma, adenoma precoce, adenoma voluminoso, adenoma avanzato, carcinoma in situ, adenocarcinoma. Ciò significa che i sintomi compaiono quando la lesione si trova ad uno stadio già avanzato di malattia.

I primi studi di screening di tumore al colon-retto sono stati fatti quindi per cercare, vista l'alta frequenza e la facilità di intervenire e fare diagnosi con la colonscopia e di interrompere la sequenza adenoma-carcinoma, di fare una prevenzione secondaria, cioè andare ad identificare lesioni che ancora non sono sintomatiche. Questo ha fatto sì che siano stati messi appunto, dapprima negli USA e poi anche in Europa, degli studi di screening.

Lo screening è uno studio sistematico, che può coinvolgere la popolazione nel suo insieme o un suo sottogruppo (es. carcinoma del colon-retto la popolazione considerata è quella tra i 50 e i 74 anni perché è quella con maggior probabilità di riscontro di una neoplasia) attraverso l'applicazione di un test diagnostico (es. nel carcinoma del colon-retto è il SOF e poi la colonscopia) per identificare patologie in fase preclinica, precursori di malattia (nel caso del carcinoma del colon retto), indicatori di malattia o indicatori di situazioni di rischio e poter intervenire.

Il carcinoma del colon-retto è quindi perfetto per lo screening dati:

- l'elevata frequenza nella fascia d'età 50-74 anni
- la possibilità di utilizzare un test di laboratorio
- la possibilità di applicare una procedura diagnostica e terapeutica allo stesso tempo

Nella popolazione a rischio (50-74 anni) viene eseguito il test di **Sangue Occulto Fecale (SOF)**, che ricerca tracce di sangue nelle feci. In caso di SOF positivo viene eseguita la **colonscopia** diagnostica e terapeutica; in caso di SOF negativo dev'essere **ripetuto** dopo 1-2 anni, al fine di valutare la necessità di eseguire una colonscopia.

*LOCALIZZAZIONE

- 45% dei casi nel retto e nel sigma.
- 15% dei casi nel colon discendente.
- 10% dei casi nel colon trasverso
- 30% dei casi nel colon ascendente

Tali percentuali rimangono simili in tutti i paesi europei.

Data la maggiore frequenza di localizzazione al retto e sigma, esistono alcuni programmi di screening che prevedono solo una **rettosigmoidoscopia** e non la colonscopia. E' chiaro però che essi hanno una maggiore probabilità di perdere tumori del colon discendente, trasverso e ascendente; mentre con la colonscopia, che arriva fino al cieco, si ha maggior probabilità di individuare e rimuovere quel 60% dei tumori che non si trovano nel colon retto. Quindi i programmi di screening prevedono nella stragrande maggioranza dei casi l'esecuzione di una colonscopia.

Lo screening italiano nelle varie regioni negli anni 2008, 2009, 2010, 2011, viene valutato secondo vari parametri:

- Lo studio dei pazienti con SOF positivo: nello screening italiano è lievemente sotto lo standard accettabile, rappresentato dallo studio di almeno l'85% dei soggetti con SOF positivo.
- Il tempo di esecuzione della colonscopia dal riscontro di SOF positivo: nello screening italiano è al di sotto dello standard accettabile, che dovrebbe essere entro 30 giorni dal SOF positivo
- Quante volte la colonscopia riesce a raggiungere il cieco (legate alla corretta preparazione alla colonscopia e all'abilità dell'operatore): nello screening italiano supera lo standard accettabile (90%), rappresentato dall'85% dei casi.

STUDI NON ITALIANI

I dati di screening di 4 studi nella popolazione canadese, francese, australiana mostrano una percentuale di SOF positivi che varia dal 2% al 4,4%.

Ovviamente questo test non identifica tutti i pazienti con tumore del colon-retto, dunque si perde una piccola percentuale di pazienti. La percentuale di pazienti con SOF positivo che eseguono la colonscopia varia dal 70% all'80%, quindi viene perso circa un 20% dei pazienti.

La percentuale di pazienti con SOF positivo che alla colonscopia individua un adenoma varia molto nei vari paesi, in Australia è del 19% però generalmente oscilla tra il 30 e il 45% dei pazienti. Ciò indica che il SOF positivo ha una probabilità di individuare un adenoma in circa un terzo dei pazienti.

La percentuale di pazienti con SOF positivo che alla colonscopia individua un adenocarcinoma varia da 4,4% a 8,6%. Ciò indica che il SOF positivo ha una probabilità del 4,4% di individuare un adenocarcinoma. Considerando tutti i pazienti sottoposti allo screening, la percentuale di adenomi riscontrati varia dal 12,8% al 16,9 per 1000 (*controllare su slide questo dato NDR*), mentre per gli adenocarcinomi la percentuale è minore, 1,8% nel caso del Canada.

Studi di farmaco-economia dimostrano che per il sistema sanitario nazionale è conveniente applicare un programma di screening che prevede l'uso del SOF come esame iniziale, e quindi di colonscopie nei pazienti positivi.

La società canadese di screening raccomanda lo screening ad una popolazione target compresa tra i 50 e i 74 anni, attraverso SOF eseguito ogni 2 anni, e colonscopia se SOF positivo.

COLONSCOPIA (prof Gabbrielli)

L'esame endoscopico del colon è l'esame più richiesto in qualsiasi centro di servizio di endoscopia.

INDICAZIONI

La colonscopia dal punto di vista preventivo deve essere fatta a tutti coloro con **SOF positivo** o che rientrano nei programmi di screening con una **rettosigmoidoscopia*** che dimostra un polipo.

I pazienti in cui è consigliabile passare direttamente alla colonscopia sono quelli con una **familiarità**. Nei pazienti con una poliposi familiare (FAP) è inoltre necessario fare un esame del tubo digestivo superiore, ossia una EGDS, valutando anche il tratto distale del duodeno tramite il duodenoscopio, il quale è dotato di una visione laterale.

*Una delle regioni che si occupa di programmi di screening con la rettosigmoidoscopia è il Veneto: San Bonifacio è uno dei centri di maggior importanza nel mondo.

Inoltre la Gran Bretagna ha scelto la rettosigmoidoscopia come esame di screening per la popolazione.

SENSIBILITA'

La percentuale di polipi mancati nonostante la corretta esecuzione della colonscopia varia tra 25-50%. La percentuale di cancro persi è del 4%.

I polipi mancati generalmente sono quelli molto piccoli e che si trovano in regioni cieche del colon.

Si stanno sperimentando nuovi endoscopi per ovviare a questo problema, per esempio endoscopi con tre telecamere e la possibilità di retroflettere il collo dell'endoscopio.

PARAMETRI DI VALUTAZIONE DELL'ESAME

1. **Pulizia del colon:** se il colon è sporco, da un punto di vista di screening l'esame è inutile. Una buona preparazione è fondamentale.
2. **Raggiungimento del cieco**
3. **Tempo di retrazione >6 minuti:** è importante che il tempo di fuoriuscita dello strumento sia abbastanza lungo in maniera tale da poter visualizzare anche i polipi più piccoli. Maggiore è il tempo di fuoriuscita, maggiore è la quantità di lesioni indagate e minore è la quantità di lesioni perse.
4. **Detection rate*:** percentuale di adenomi trovati con la colonscopia in pazienti asintomatici. Nelle donne 15%, e negli uomini 25% a 45 anni.
5. **Corsi di retraining:** perché è un esame difficile che deve essere fatto da persone esperte.

*(mostra una diapositiva) La linea gialla indica il rischio di cancro intervallare in colonscopisti che hanno un adenoma detection rate basso a rischio elevato e un adenoma detection rate alto a rischio basso. Ciò dimostra che la colonscopia è un esame che necessita di estrema attenzione durante l'esecuzione.

MORFOLOGIA

Da un punto di vista morfologico, la colonscopia permette di distinguere i polipi in base alla loro morfologia in:

- polipi peduncolati: distinguibili dal caratteristico peduncolo
- polipi sessili
- polipi serrati: identificati dai giapponesi, difficilmente distinguibili, sono caratterizzati dalla presenza di muco sovrastante che li nasconde alla vista. Esistono poi dei sistemi più raffinati di colorazioni attuate attraverso via endoscopica.

Mostra dei filmati

Polipo sessile del colon di destra. La colonscopia permette anche di eseguire la polipectomia, ossia l'asportazione e il recupero del polipo per poi eseguire l'esame istologico.

Questa prevede:

1. **sollevamento** della mucosa tramite iniezione di soluzione fisiologica. Iniettando infatti si crea un cuscino che permette di diminuire il rischio di perforazione. Le complicanze della polipectomia infatti sono la perforazione e il rischio di sanguinamento.
2. si **stringe l'ansa** alla base del polipo
3. emissione della corrente elettrica, detta **corrente di taglio**, all'interno dell'ansa
4. **asportazione** del polipo
- 5.

Nel momento in cui si riscontra un polipo su cui si hanno dei dubbi dal punto di vista ematoscopico (*non si capisce bene*), si può iniettare l'indian ink o inchiostro di china sterile in maniera tale da marcare il punto di esecuzione della polipectomia per poterci eventualmente ritornare se l'esame istologico conferma la presenza di un cancro.

Ovviamente, il fatto di togliere i polipi obbliga anche di programmare un controllo dei pazienti.

FUNZIONI

Nel tumore del colon, l'endoscopia serve per fare:

- diagnosi
- biopsia
- trattamento preoperatorio o palliativo.

Mostra dei filmati

Il tumore del colon si manifesta quasi sempre con una lesione vegetante, di solito facilmente sanguinante, generalmente su tumori grandi. Questo è tumore su un polipo peduncolato, in cui si distinguono il tumore e il peduncolo del polipo.

Questa è una delle forme in cui si manifesta più frequentemente il tumore. Il paziente ha rettorragia, e l'endoscopia mostra la lesione neoplastica stenotica indicativa di neoplasia di cui si fanno delle biopsie. Talvolta però si riesce a superare il tumore, quando appunto la lesione neoplastica non occupa tutta la circonferenza, ma solo il 75%. In questo caso la funzione dell'endoscopia è solo quella di fare la diagnosi.

POSIZIONAMENTO DI PROTESI COLICHE

Talvolta il tumore può coprire tutto l'intestino, a manicotto e questo è quello che più facilmente può portare ad un'occlusione intestinale. Ciò è importante perché se il paziente è occluso, è possibile posizionare endoscopicamente una **protesi colica**, che permette, posizionata a livello della stenosi, di ristabilire un deflusso del contenuto fecale.

Ciò perché se il paziente occluso viene operato d'urgenza, la mortalità supera il 10%, mentre se il paziente non è occluso la mortalità è inferiore all'1%. Tale esame viene fatto in parte endoscopicamente, ma se la lesione occlude il passaggio e non si può sapere cosa c'è a monte, è necessaria anche la parte radiologica.

Si immette il contrasto, si manda una guida e su questa si passa la protesi che permette il passaggio dell'endoscopio.

Generalmente questa è una metodica che viene utilizzata in modo preoperatorio, ossia *brigitus surgery* (non si capisce bene NDR).

Se il paziente è occluso viene messa la protesi (dunque si ristabilisce dal punto di vista generale) si fanno tutti gli accertamenti necessari alla stadiazione e solo a questo punto il paziente viene inviato all'intervento operatorio. Dopo un certo periodo di tempo la protesi si riepitelizza in quanto la lesione neoplastica ricopre tutte le maglie che quindi non sono più visibili.

Dunque esistono 2 possibilità: il paziente occluso viene ricanalizzato e poi operato, oppure, soprattutto nei pazienti anziani che non sono in grado di sostenere un intervento chirurgico, la protesi diventa una palliazione.

Domanda: Se il paziente di un programma di screening ha un SOF positivo, viene sempre fatta la colonscopia?

Risposta: Sì, perché il programma di screening prevede un test di laboratorio che identifichi i pazienti che devono essere sottoposti ad una seconda indagine più invasiva. L'alternativa sarebbe fare a tutti il test invasivo, ossia la colonscopia, senza passare prima attraverso un test di screening, ossia il SOF in questo caso. Il SOF serve proprio ad identificare i pazienti che devono fare la colonscopia, con cui, negli studi multicentrici, si trovano 40% di polipi o neoplasie. Il problema è che il SOF ha dei falsi positivi, che però fanno la colonscopia, e dei falsi negativi, ossia dei tumori del colon-retto che non vengono identificati dal test. I pazienti devono ripetere il SOF a distanza di 2 anni e, se esso risulta positivo, sono diretti alla colonscopia.

Anche perché la diagnosi di sanguinamento occulto in assenza di neoplasia per essere fatta prevede comunque la colonscopia.

Un altro dei vantaggi del programma di screening con SOF è che a parità di età e rischio, si possono trovare dei tumori ad uno stadio più precoce, perciò più facilmente trattabili chirurgicamente.

E' possibile che questo programma trovi anche dei diverticoli che sanguinano, delle angiodisplasie del colon che hanno sanguinato però è chiaro che il target è rappresentato da coloro che hanno il tumore del colon.

Domanda: Qual è la differenza tra polipo serrato e polipo sessile?

Risposta: La differenza sta nel comportamento biologico, ossia il polipo serrato presenta una via di trasformazione del polipo diversa dalla classica via adenomaàcarcinoma.

Dal punto di vista endoscopico, esistono varie tecniche di colorazione. Attraverso un catetere viene spruzzato sulla lesione un colorante, ed in base a come si posiziona si può fare una diagnosi istologica. Attualmente con l'alta magnificazione è possibile fare una diagnosi istologica del polipo e teoricamente, a seconda dell'aspetto delle pit pattern, ossia delle strutture di superficie, è possibile capire se il polipo ha superato la muscolaris mucosae. Inoltre se il polipo è grande e le biopsie non risultano positive per carcinoma, non è detto che quel polipo non sia neoplastico perché le biopsie valutano solo una piccola porzione del polipo.

Il polipo serrato è più sessile del polipo sessile.

Domanda: quanto costa una colonscopia? (DOMANDONA ndr)

Risposta: 70 euro

Domanda: Quando si esegue una polipectomia, come si fa a capire se si è rimosso tutto il polipo?

Risposta: A volte si vede proprio macroscopicamente perché l'aspetto del tessuto adenomatoso è differente dall'aspetto della normale mucosa del colon. La cosa più importante è che una volta che è stato rimosso, viene preso e mandato all'istologo che dà la diagnosi istologica.

Ciò vale per tutti i tumori, una volta che si asporta è necessario avere conferma dall'anatomopatologo che nel margine di taglio non ci sia neoplasia; se viene trovata neoplasia sul margine è necessario rioperare per asportarne un altro tratto.

Domanda: L'asportazione di un polipo sessile, non avendo un peduncolo, è più difficoltoso per l'endoscopista quindi aumenta il rischio di perforazione?

Risposta: Assolutamente sì, ed è quello il motivo per cui si inietta alla base, per evitare di avere una perforazione. Il polipo pedunculato è quello che dal punto di vista endoscopico è più facile da asportare, il problema è che il peduncolo può essere piccolo e c'è il rischio che sanguini.

Da un punto di vista istologico esistono dei criteri differenti che permettono di stabilire se la polipectomia è curativa o meno per il polipo sessile e pedunculato. In genere è più pericoloso il sessile e a destra, perché la mucosa è più sottile.

Domanda: Un paziente che risulta positivo al SOF e negativo per polipi alla colonscopia, ritorna nel programma di screening dopo 2 anni?

Risposta: Credo che vada ripetuta una colonscopia. I tempi di questa dipendono dall'età del paziente e da altri fattori. Il sanguinamento è un falso positivo per neoplasia e va comunque indagato per altra causa.

Lezione di Gastroenterologia del 3/12/2013 (1)

DISPEPSIA

Abbiamo già visto tutte le alterazioni dello stomaco legate alla secrezione; oggi vorrei parlarvi delle alterazioni dello stomaco soprattutto sul versante motorio e di sensibilità. In particolare tratteremo un problema di solito sottovalutato nei testi di medicina, ma che coinvolge un elevatissimo numero di pazienti che vengono affrontati sia in ambulatorio di medicina generale che in ambulatori specialistici, in seguito ad un cambiamento nel bisogno di salute che noi abbiamo: spesso arrivano persone che vogliono essere trattate oltre che per problemi che facciano temere un'alterazione della sopravvivenza anche per problemi che alterano il loro stato di benessere. Nelle nostre zone dove l'età media va progressivamente alzandosi le persone richiedono un trattamento delle condizioni che peggiorano la loro qualità di vita.

Prima di parlare della dispepsia, che poi definiremo meglio, vorrei spendere cinque minuti per parlare della normale funzione dello stomaco dal punto di vista della motilità.

Oltre alla capacità di secernere liquido, lo stomaco ha la capacità di fare da deposito: durante il pasto si rilassa progressivamente per aumentare la quantità di cibo che può esservi contenuta senza far aumentare la pressione. Normalmente se si misura la quantità di liquido presente nello stomaco a digiuno e questa supera i 300 ml, devo pormi in allarme perché c'è un problema di alterata capacità di svuotamento.

Dopo un pasto lo stomaco può tranquillamente contenere 1,5kg di materiale; se pensate al tipico bevitore di birra può contenere anche diversi litri di liquido.

Le altre due funzioni di cui ora vi parlo, tra loro altamente correlate, sono: la capacità di tritare il cibo e di lasciar passare il cibo nell'intestino solo dopo che questo è stato sminuzzato in particelle con diametro inferiore a 1-2 mm. Ciò ha rilevanza da due punti di vista: primo ci spiega perché alcuni cibi passino attraverso lo stomaco più lentamente di altri, e che se mangio un certo tipo di medicina questa lascia lo stomaco ad una velocità diversa anche a seconda della grandezza delle particelle in cui viene sminuzzata.

Per capire questo vorrei farvi vedere solo due diapositive di elettrofisiologia.

Se andate a misurare il potenziale presente in vari livelli dello stomaco, vedete che la parte alta, dal punto di vista elettrico, è assolutamente silente (punti 1 e 2 della figura).

Al punto 3 (più caudale) c'è invece un potenziale non è costante nel tempo ed è caratterizzato da lunghi periodi di silenzio intervallati da una caduta di potenziale. Ciò accade perché a quel livello ci sono un certo tipo di cellule, chiamate cellule di Cajal, che hanno la capacità di depolarizzarsi spontaneamente come avviene per le cellule del nodo del seno a livello cardiaco. Questa depolarizzazione, che è un solo fatto elettrico, si trasmette molto rapidamente in senso circonfrenziale, e poi con una velocità che è all'inizio molto lenta e va progressivamente aumentando si trasmette verso il basso fino ad attraversare tutto lo stomaco. Dunque questa depolarizzazione è seguita dopo qualche periodo da una depolarizzazione ad un livello un po' più basso. All'inizio questa depolarizzazione è lenta, ma man mano che avanza verso il basso va progressivamente aumentando la velocità con cui queste onde si trasmettono, tanto che nell'ultima parte che è l'antra (la parte dello stomaco con le pareti più spesse), questa depolarizzazione è quasi sincrona. Questo è solo, insisto, un fatto elettrico. Ma come questo fatto elettrico è connesso con la contrazione meccanica? Diviene un fatto meccanico quando su queste depolarizzazioni ritmiche vengono a sovrapporsi degli spikes, delle punte, che vengono indotte da una stimolazione o chimica, da parte del cibo (soprattutto la parte proteica, gli amminoacidi), o nervosa (la sola vista del cibo causa reazione vagale e comparsa di questi spikes). Se questa stimolazione o chimica o nervosa avviene in un momento in cui non ci sono delle onde non accade assolutamente nulla, ma se gli spikes vengono a prodursi nel momento in cui c'è depolarizzazione, la somma dei due supera un certo livello oltre il quale parte l'evento anche meccanico, ossia la contrazione.

Nell'uomo queste onde (è un aspetto specie-specifico) avvengono con una frequenza di circa 3/min; per cui la massima velocità delle onde che attraversano lo stomaco sarà di tre contrazioni al minuto. Queste contrazioni non sono completamente occlusive, non è affatto detto che facciano ogni volta svuotare tutto lo stomaco (se il contenuto può essere di 1,5 litri non può essere spremuto fuori in un solo passaggio); si tratta di lievi contrazioni che spingono avanti il contenuto ma senza farlo svuotare completamente.

Queste onde saranno dunque in grado di mettere in movimento anche particelle di cibo abbastanza grosse con una certa inerzia, ma, a mano a mano che arrivano in basso, questa velocità aumenta per cui solo le particelle più piccole possono mettersi in moto ad una velocità tale da rimanere davanti a quest'onda che sta scendendo.

Nell'ultimo tratto la contrazione diventa quasi sincrona e questo implica che solo le particelle già davanti sono spremute nel duodeno mentre le altre, verranno respinte indietro violentemente da questa specie di "sistole antrale", e verranno rimescolate al contenuto acido dello stomaco che è quello che fa sminuzzare, sciogliere progressivamente le particelle.

Alla fine tutto verrà sminuzzato e passerà avanti nell'intestino, tranne certe sostanze più grosse e non digeribili, come potrebbero essere le fibre vegetali, che non possono essere sminuzzate sotto un certo livello, e che rimarranno all'interno dello stomaco. Alla fine della digestione, questa massa di materiale non digeribile rimane nello stomaco fino a quando non compare un altro tipo di attività motoria che avviene a digiuno ed è caratterizzata dalle tre fasi successive del

COMPLESSO INTERDIGESTIVO:

-Fase 1: (può durare fino a 90 minuti) di silenzio motorio dello stomaco

-Fase 2: un'onda ogni tanto

-Fase 3: tre onde al minuto sono violente e molto occlusive che spingeranno fuori tutto ciò che è rimasto.

Ciò non è compatibile con un processo di assorbimento, ma serve solo a spazzare via dei residui ormai inutili. La fase terza attraversa il sistema digestivo dall'esofago fino al cieco.

Prima considerazione:

Un tempo, in caso di insufficienza pancreatica, gli enzimi digestivi erano somministrati in confetti gastro-protetti per impedire che l'acido li distruggesse, ed erano assunti subito prima del pasto. Questi enzimi in confetti rimanevano nello stomaco fino a quando il pasto era uscito senza enzimi, a quel punto tutte le compresse venivano spazzate via dalla fase terza del complesso interdigestivo ed entravano rapidamente spinti nel circolo. Dunque della pastiglie gastro-protette prese subito prima del pasto, oltrepassano lo stomaco in maniera casuale a distanza anche di ore dal pasto.

Seconda considerazione:

Questo pacemaker è sotto stretto controllo vagale nervoso e ci sono situazioni capaci di farlo "impazzire".

Ciò accade ad esempio stressando il paziente con una cuffia che trasmette, da una parte domande matematiche, dall'altra quesiti di italiano (Dove è nato Dante / 28-16 / ecc) che coinvolgono i due emisferi. C'è una scarica simpatica causata dallo stress che fa impazzire il pacemaker e lo stomaco si paralizza.

Un altro esempio è la scarica simpatica da immersione in acqua gelida dopo un pasto che causa gastroparesi; la reazione vagale può dare svenimento, vomito (il soggetto diventa bianco e perde i sensi) e molta gente affoga per questo motivo. Ciò accade solo con l'acque gelida.

Proseguiamo ora con la definizione di dispepsia.

Una volta si parlava di "gastrite", e ancora adesso molte persone che sostengono di avere la gastrite non ce l'hanno affatto.

La gastrite è un concetto morfologico-istologico che non ha nessun corrispettivo sintomatologico. C'è ancora confusione su quando definire il fenomeno dispepsia e quando c'è una reale contropartita vera, misurabile, che potrebbe essere l'alterato svuotamento dello stomaco.

La gastrite è molto frequente ma è asintomatica e l'*Helicobacter Pylori* ha riaperto il problema.

Quello che risulta interessante, è che spesso il paziente spiega male i sintomi ed è importante chiarirli. Dolore, pienezza, fastidio, indigestione riguardano tutte uno stesso concetto ma vanno ben distinti perché modificano il tipo di terapia da intraprendere.

Spesso il pz non li riferisce. Questi sintomi vanno etichettati come dispepsia.

E' importante sottolineare la differenza tra due diverse forme di dispepsia: quella mai indagata e quella già indagata in passato.

Una minoranza di pazienti con dispepsia può infatti avere una causa organica (ad esempio una neoplasia). In base all'anamnesi e ad una serie di potenziali sintomi di allarme, dobbiamo capire se il paziente va indagato ulteriormente o se sulla base dei sintomi il paziente può essere tranquillizzato.

Una serie di fattori in parte già trattati, tra cui FANS, neoplasia, origine biliare, disfunzione dello sfintere di Oddi eccetera possono imporre uno studio ulteriore. Altri, tra cui l'*Helicobacter Pylori*, che spesso non causa nessun sintomo, che possono portare a loro volta a dispepsia. La sonnolenza dopo i pasti viene considerata da alcuni un tipico esempio di dispepsia.

Una volta l'indicazione per un paziente con dispepsia era di sottoporsi a gastroscopia.

Ma la gastroscopia va fatta se c'è un sintomo di allarme che mi porta a credere che il paziente possa avere quel problema.

(SLIDE grafico)

Questa è una media di una ventina di studi che hanno indagato la frequenza di queste alterazioni nei pz studiati con dispepsia. Vi prego di notare come, è vero che nel 17% c'era un' ulcera, nella minoranza dei casi gastrica e nella maggiorparte duodenale, ma il range di frequenze è molto ampio. C'erano probabilmente stati studi che avevano studiato pz più precocemente che hanno riscontrato frequenze di ulcera dell'1-2%. La malattia da reflusso in molti studi ha frequenza di circa 12% ma varia dallo 0 al 17%. E' importante capire quali pz hanno una forma vera di esofagite da reflusso e quali hanno solo i sintomi.

Ciò che voglio sottolineare è che la probabilità di avere un cancro gastrico è dell'1-2% in un range che varia dallo 0 al 3-4%.

Dunque prima di pensare che il pz possa avere un cancro si devono considerare una serie di variabili: ad esempio pz che abbia superato i 60 anni, pz che sta calando di peso, pz che sta sviluppando una disfagia, pz con episodi di vomito striato di sangue.

Tra questi l'età e il calo di peso sono i fattori che devono metterci più in allarme, in quanto la probabilità, in suddetto pz, non è più dell'1-2% ma è aumentata e se anche solo al 5% va fatta la gastroscopia.

Un altro fattore da sottolineare è se il soggetto fa uso di FANS. Questo è un grafico che mostra qual è il rischio relativo che varia dallo 0.5 (dimezzato) al 2-5 % di avere quel certo tipo di problema nei pz che usino o meno FANS. Una serie di studi concludono che la probabilità aumenta di circa 1,5 volte nei pz che fanno uso di FANS. L'aumento è modesto ma se il pz che ne fa uso inizia a dire che digerisce male o vomita va fatta la gastroscopia.

La frequenza della dispepsia è elevatissima non solo nei paesi civilizzati (Europa 14-28%, USA 11-21%) ma anche in paesi in cui i problemi sanitari sono maggiori (Nigeria 27-45%, Giordania 60%).

DISPEPSIA FUNZIONALE

Questi che vi porterò sono i risultati di un'elaborazione che viene periodicamente rivista da una commissione internazionale che si ritrova a Roma e sono detti *Criteri di Roma*. Siamo arrivati penso a 'Roma III', ma i criteri per la dispepsia sono perlopiù dello studio del 'Roma II'. Definiamo quindi *dispepsia funzionale* la presenza di sintomi considerati dal paziente e dal medico di origine gastrointestinale in assenza di malattie organiche, sistemiche o metaboliche che possano spiegarli.

Ciò significa che se ho un pz che presenta sicuramente lo stesso disturbo da anni, che non si sta aggravando e ha certe caratteristiche (che hanno anche una base psicologica) e non richiedono specifici approfondimenti, può essere definito dispepsia funzionale, altrimenti tale conclusione implica con ragionevole certezza l'esclusione di malattie organiche.

Un aspetto peculiare e importante di questa pubblicazione è che definisce cosa intendiamo con vari termini.

(Il prof. fa un esempio per sottolineare la difficoltà di comprensione di termini dialettali usati dai pz.)

Ciò che riferisce il pz deve essere categorizzato in questi termini:

Dolore epigastrico: *'Epigastrico'* si riferisce alla regione tra l'ombelico e il margine inferiore dello sterno e lateralmente delimitata dalle linee medio clavicolari. Una sensazione soggettiva spiacevole per cui il pz avverte che c'è un danno al tessuto deve essere attentamente descritta.

Brucciore epigastrico: sensazione soggettiva spiacevole di calore.

Pienezza postprandiale

Sazietà precoce: sensazione che lo stomaco sia troppo riempito anche subito dopo l'inizio del pasto, al di fuori della proporzione con la quantità assunta, cosicché il pz non riesce a finire il pasto.

Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico abbiamo diverse tipologie:

--1/3 dei casi presenta difetto dell'accomodazione: un'alterazione della funzione del fondo dello stomaco; è immobile, ma non solo non ha attività elettrica, ma è la parte che più si distende per far spazio al cibo durante i pasti. Paziente con alterazione vagale (ad esempio gli operati di vagotomia di una volta, per ridurre la secrezione acida in caso di ulcera non trattabile) avvertono pienezza appena iniziano a mangiare, perché il fondo non è più innervato.

Il nervo vago ha la funzione di far rilassare il fondo dello stomaco e a livello dell'antro fa aumentare la secrezione e le contrazioni, infatti dopo la deglutizione la pressione aumenta per una frazione di secondo e ritorna a livello basale immediatamente dopo poiché lo stomaco si è rilassato.

Sintomi: sazietà precoce e perdita di peso.

--1/3 Ritardato svuotamento dello stomaco

L'associazione coi sintomi è controversa: può esserci nausea, vomito, può esserci pienezza postprandiale.

--1/3 Impersensibilità alla distensione gastrica: lo stomaco si distende normalmente ma il pz lo avverte troppo.

Sintomi: il pz può avere dolore, eruttazioni continue e perdita di peso.

Dunque i sintomi possono essere leggermente diversi. Ciò che sottolineo è che i sintomi possono andare e venire.

Uno studio ampio fatto mi pare in Finlandia rilevò che soffre di dispepsia circa il 41% della popolazione. Se seguio per 10 anni in follow up i pz senza dispepsia il 20% di questi, alla fine, sviluppavano dispepsia. Dunque è un fenomeno che può andare e venire ma è in ogni caso molto frequente.

Inquadrate la dispepsia vorrei parlarvi dei gruppi principali di dispepsia e alterazioni che portano il pz dal medico. Ricordiamo che i pz che si presentano sono solo la punta dell'iceberg, ossia quelli che stanno così male e che non possono più andare avanti così. La dispepsia è presente con la stessa frequenza in maschi e femmine. Di solito nell'ambulatorio sia del medico di famiglia che dello specialista, tendono ad andare più le femmine probabilmente perché sono più attente a queste alterazioni e hanno una soglia più bassa. Credo che questo stia cambiando.

DISORDINI GI FUNZIONALI, tre tipi principali:

B1 Dispepsia raggruppata in due tipi:

-B1a Sindrome del distress (fastidio, malessere) postprandiale: problema che dura da almeno sei mesi, e che comunque coinvolga gli ultimi tre mesi, con pienezza postprandiale fastidiosa dopo pasti di normali dimensioni, che capitino almeno parecchie volte a settimana. In alternativa o in aggiunta a questo, che vi sia una sazietà precoce che impedisca di terminare dei pasti normali. Elementi aggiuntivi che se presenti avvalorano l'ipotesi sono: gonfiore epigastrico, nausea postprandiale, eccessiva quantità di eruttazioni, e può coesistere la sindrome del dolore epigastrico.

-B1b Sindrome di dolore epigastrico: problema che dura da almeno sei mesi e che comunque coinvolge gli ultimi tre mesi con bruciore, dolore epigastrico, moderato, almeno una volta a settimana.

Se questo dolore è continuo, invece, fa ipotizzare un'altra malattia che è la *sindrome del dolore addominale cronico*; questo non dipende dai pasti, ma c'è un'alterazione della attività delle terminazioni dolorose di quella zona dell'addome nel mandare al cervello informazioni adeguatamente filtrate.

(Esempio per capire: se mi scotto fortemente alla prima esposizione al sole, la pelle è infiammata e basta che mi sfiorino per causare dolore che non dipende dall'intensità abnorme dello stimolo ma dall'abnorme sensibilità delle terminazioni nervose per effetto delle citochine rilasciate nell'infiammazione.)

Il pz può avere una disregolazione delle fibre dolorose a livello epigastrico per un trauma (es un trauma a cintura di auto); vi è un'alterata percezione.

Il dolore non è generalizzato, né alleviato dall'emissione di feci o flatus, a differenza della sindrome del colon irritabile in cui, quando il pz mangia, ha un dolore a cintura non legato al mal funzionamento dello stomaco, ma alla presenza del colon trasverso che viene fatto contrarre dagli ormoni, rilasciati a livello duodenale, quando giunge il cibo; dopo 3 min dall'ingestione c'è dolore e necessità di slacciare la cintura per permettere il passaggio d'aria che allevia il dolore. In questo caso non è più una sindrome da dolore epigastrico ma una sindrome da colon irritabile.

Il dolore non è compatibile con disordini colecistiti o dello sfintere di Oddi.

Criteri aggiuntivi: brucia, non ha una componente retrosternale. Questo è molto importante perché una volta veniva incluso anche il bruciore funzionale legato probabilmente da alterata sensibilità dell'esofago o da reflussi anche non tali da causare danno alla mucosa (non visibili in endoscopia) e visibili con ph-metria che associa reflusso a quando sta male. Ciò non fa parte della dispepsia.

Può essere dovuto ad un'incapacità dello stomaco di distendersi per cui resta contratto.

Dunque un pz con pienezza e sensazione di non digerire non è detto che soffra di dolore epigastrico.

Criteri di Roma:

- dolore epigastrico
- bruciore epigastrico
- sazietà precoce
- pienezza postprandiale

Saltuariamente non è patologico, può capitare a tutti dopo pasti molto abbondanti.

B2 Anomala eruttazione (meno frequenti)

-B2a Aerofagia: i pz deglutiscono una quantità eccessiva di aria e possono farlo per due diversi motivi: per una sensazione di bolo, ossia di non riuscire a mandar giù bene la saliva e di dover continuare a deglutire per alleviare il fastidio; ad ogni deglutizione, viene introdotta anche una piccola quantità di aria tanto che avviene il riempimento dello stomaco e il pz è costretto a ruttare. Quando si rutta si può scatenare un circolo vizioso per cui rimangono aperti temporaneamente i due sfinteri, entra dell'aria attraverso l'esofago (che è sottoposto ad aspirazione continua dal momento che nel mediastino vi è una pressione negativa), si chiudono nuovamente gli sfinteri svuotando il contenuto esofageo di aria nello stomaco, scatenando un altro rutto. Ci sono interventi per impedire l'eccessivo reflusso di materiale acido. In alcuni pz c'è stata addirittura l'esplosione dello stomaco perché non riuscivano più a ruttare e continuavano ad introdurre aria.

-B2b Sindrome di eruttazione eccessiva a cause non chiarite: i pz hanno dei momenti di malessere in cui ci sono movimenti rapidissimi del faringe, per cui nel giro di 3 secondi riescono ad aspirare nello stomaco 1,5 l d'aria. L'unica cosa che possiamo fare in quel momento è dargli qualcosa da tenere tra i denti per rendere meno facile la deglutizione di aria. In genere implica l'intervento di un logopedista per impedire che ciò avvenga.

Sono disordini con una probabile componente gastrica e che possono dare marcatissima distensione dello stomaco e di tutto l'intestino a valle di questo legato al fatto che questi pazienti deglutiscono una quantità eccessiva di aria.

B3 Disordini di nausea e vomito (più rari ma molto fastidiosi)

- B3a Sindrome della nausea idiopatica cronica
- B3b Sindrome del vomito funzionale

Ci sono molti meccanismi proposti per spiegare la dispepsia funzionale ma non è ancora chiaro.

Può insorgere in periodi di stress.

Il pz ha un palloncino nello stomaco e gli si mostrano immagini diverse; se vede l'immagine di una persona sorridente, accondiscendente, rilassata non accade nulla, ma se proietta un volto satanico e agghiacciante il pz inizia ad avere i sintomi, questo vuol dire che c'è una componente legata allo stress che modifica la funzione dello stomaco. Non è facile capire quanto lo stress agisca sulla percezione centrale dei sintomi e quanto invece agisca modificando il modo di funzionare dello stomaco. Spesso c'è un'alterata funzione motoria intestinale.

C'è un lavoro in cui vengono seguiti pz di un gruppo contaminato da Salmonella con gastroenterite acuta. Questi pz (segnati in viola) sono stati seguiti assieme a pz che non avevano contratto gastroenterite. Seguiti per mesi, si vede come a distanza di tempo dall'infezione, aumenta la % di pz che soffrono di dispepsia. Hanno inoltre aumentato rischio di avere la sindrome del colon irritabile.

Ciò ha una base anatomico-patologica: facendo le biopsie e studiando il numero delle cellule infiammatorie che circondavano entro un decimo di mm le terminazioni nervose mienteriche, si evidenziò che c'erano più cellule infiammatorie nei pz che avevano sintomi rispetto a pz che non li avevano, che vuol dire che c'era una componente infiammatoria anche se un normale esame anatomico-patologico non l'avrebbe messa in evidenza.

Tutto questo ha una grossa importanza perché se i sintomi sono soprattutto pienezza postprandiale e vomito, potrebbe esserci soprattutto rallentato svuotamento dello stomaco: possono essere efficaci pro cinetici e PPI.

Se invece c'è soprattutto sazietà precoce, potrebbe essere alterata accomodazione: quello che funziona sono i serotoninergici per cui Prozac e antidepressivi.

Detto ciò dovremmo capire quali pz hanno un'alterata percezione e quali, invece, hanno un reale problema di svuotamento dello stomaco. Ci sono vari metodi, ma il metodo ideale non esiste.

Un metodo ideale infatti è:

- fisiologico: non penso che sondino nello stomaco e liquido immesso sia molto fisiologico
- ripetibile: non posso espormi spesso a radiazioni seppure in piccola quantità
- studia tutti gli aspetti
- riproducibile: stesso risultato se ripetuto più volte, ma la velocità di svuotamento gastrico è molto variabile per ciascun individuo, ma allo stesso tempo nell'individuo stesso in base alla situazione dettata anche dallo stato psicologico
- non invasivo
- correla coi sintomi
- correla con la risposta alla terapia

ELETTROGASTROGRAMMA è l'equivalente dell'ECG per lo stomaco

Ci ha consentito di studiare donne con iperemesi gravidica (*Iperemesi gravidica*: nei primi 3 mesi di gravidanza aumenta la probabilità di vomitare subito dopo i pasti o anche per aver sentito odore di cibo o alla visione di qualcuno che mangia. Molto spesso sono persone serafiche, ed evidentemente c'è componente ormonale e psicologica). Quando ciò accade non ci sono solo onde lente e dunque contrazioni al minuto, ma sono presenti contrazioni a frequenza molto più elevata; lo stomaco impazzisce e si

svuota in maniera alterata. Queste persone non riescono più a mangiare e anche lo stress del digiuno contribuisce a far impazzire il pacemaker gastrico.

Se si inserisce un sondino naso-gastrico che le nutra in maniera adeguata per alcuni giorni, questo fenomeno sparisce immediatamente.

In una persona con anoressia nervosa lo stomaco si svuota molto più lentamente perché il digiuno fa impazzire il pacemaker, ma, se rialimentata, le contrazioni tornano normali.

Metodi per indagare lo svuotamento gastrico

SCINTIGRAFIA

Ci sono vari metodi ma il più efficace di tutti è la scintigrafia. Si fa raramente perché è costosa e dà delle radiazioni. Consiste nell'utilizzare del cibo e di marcare una componente con una sostanza radioattiva. Si rileva quindi quanta radioattività c'è in una determinata zona col passare del tempo. Si vede come la radioattività cali lentamente.

Se la radioattività viene somministrata sottoforma di un bicchiere d'acqua, in 3-4 minuti si vede lo svuotamento dello stomaco, mentre un pasto ricco di grassi richiede molto più tempo, un pasto normale richiede parecchie ore. (Per questo non ci si deve immergere nell'acqua gelida per tre ore dopo un pasto, perché lo stomaco impiega 3-4 ore per svuotarsi).

La scintigrafia sarebbe il gold-standard, il metro di riferimento, tuttavia è costosa, difficilmente disponibile ed ha rischio radiante. Serve solo il particolare cibo marcato: se voglio vedere se la carne cotta in vari modi passa lo stomaco con velocità diverse e confermare che quella fritta impieghi più tempo, dovrei teoricamente marcare la carne.

Io credo molto poco ad altri metodi come il TEST AL RESPIRO CON 13C-OCTANOATO

Si prende un grasso marcato e se il pz è a digiuno questo, appena assorbito, viene ossidato a scopo energetico. Vedete che la radioattività del carbonio contenuta in un certo pasto o di un certo ione radioattivo marcato in un grasso, compare nell'aria espirata con una velocità che è proporzionale a quella in cui quel certo cibo ha attraversato lo stomaco. Ma ciò significa che il pasto deve essere molto ridotto, perché con un pasto di dimensioni maggiori (che è quello che invece mi interesserebbe indagare) verrebbero utilizzati a scopo energetico non quel grasso, ma tutti gli altri costituenti di quel pasto.

La scintigrafia può venire paragonata alla misurazione del volume dell'antro gastrico. Dopo un pasto, prima si riempie e si distende l'antro, poi si svuota lentamente.

La linea gialla è la velocità con cui cala la radioattività nello stomaco. Vedete che nel momento in cui le due linee corrispondono si ha lo svuotamento di entrambe le parti, e ciò significa che lo studio ecografico dello svuotamento dello stomaco dà un'ottima idea di quale sia la velocità con cui quello stomaco si svuota ma richiede un ecografista che sia disposto a passare più ore a misurare quello stomaco e può essere dunque fatto per persone con una particolare gravità di quel certo sintomo.

SVUOTAMENTO GASTRICO

Vediamo ora lo stomaco di una ragazza che aveva fatto una vaccinazione con batteri per aumentare le sue difese in maniera aspecifica e prevenire le continue broncopneumoniti di cui soffriva.

In seguito alla vaccinazione, ha iniziato ad avvertire pienezza dopo i pasti che persisteva per ore e più volte in una settimana; si è dovuta recare più volte in PS dove tramite un sondino rimuovevano la grossa quantità di cibo rimasta nello stomaco e lei stava subito meglio.

Vedete che il suo stomaco dopo un pasto ha un aspetto che chiaramente non appare normale: è molto allungato ma soprattutto ha un diametro dell'antro (che è anche andato fuori dal campo radiografico) di una spanna. Ciò vuol dire che l'antro aveva perso la sua capacità di essere tonico per poter sminuzzare il cibo, e si era lasciato completamente distendere.

Questa ragazza aveva tecnicamente una dispepsia, poiché il suo pasto richiedeva moltissime ore per lasciare lo stomaco, aveva un rallentato svuotamento dello stomaco.

Se parliamo non più di dispepsia, ma di rallentato svuotamento dello stomaco, parliamo di qualcosa leggermente diverso. Non è detto che ci sia una correlazione tra il rallentato svuotamento dello stomaco e i sintomi del pz. Ciò è confermato dal fatto che se somministro dei pro cinetici, che sono dei farmaci che accelerano lo svuotamento dello stomaco, migliora lo svuotamento ma i sintomi restano esattamente uguali.

Ciò significa che, in gran parte dei pz, i sintomi non sono legati ad un alterato svuotamento dello stomaco.

Ad esempio, nel pz con dispepsia, molto spesso si ha un miglioramento dando dei farmaci, per esempio una minima quantità di triciclici, che sono degli antidepressivi. Bisogna però spiegare molto bene al pz che i triciclici sono degli antidepressivi se assunti in dosaggio elevato, ma in dosaggi molto piccoli non hanno effetto antidepressivo ma bensì di riduzione delle afferenze dolorose. Ad esempio in un pz con un cancro che assume morfina ma questa non è sufficiente, spesso la soluzione migliore non è aumentare la morfina ma aggiungere una piccola quantità di triciclico che molto lentamente (l'effetto arriva a 3 settimane) potenzia l'effetto morfino.

Bisogna spiegare bene al pz che non sono dati come antidepressivo, perché potrebbe non assumerlo credendo di essere considerato depresso.

Questo utilizzo degli antidepressivi emerge dal fatto che l'80% delle fibre vagali sono afferenti e voi non percepite se lo stomaco funziona.

Molti sostengono di star meglio bevendo coca-cola dopo i pasti. Recentemente è emerso che nello stomaco e nell'intestino ci sono tutta una serie di cellule indistinguibili da quelle della lingua, che percepiscono i sapori. Queste sono in grado di modificare la velocità con cui lo stomaco si svuota e con cui certi alimenti vengono assorbiti o meno. E' dimostrato che la coca-cola stimola queste cellule sia per l'effetto del gas (bevande carbonate) sia per una serie di altre sostanze che danno dipendenza, come la morfina.

Una piccola quantità di triciclico che modula le afferenze nervose modula anche lo svuotamento dello stomaco, e i pz si sentono meglio anche se i triciclici sono forniti di un effetto anti-vagale che teoricamente dovrebbero rallentare lo svuotamento dello stomaco, e dunque peggiorare i sintomi se fossero dovuti ad un alterato svuotamento.

Evidentemente a dosi così basse perdono l'effetto anti-vagale e prevale la modulazione a lungo termine modulano le afferenze dolorose.

Alterato svuotamento dello stomaco

I pz diabetici ad esempio hanno un enorme numero di motivi per soffrire di dispepsia:

- degenerazione dei neuroni che producono NO che fa rilasciare il fondo dello stomaco aumentandone la distensibilità;
- neuropatia delle fibre dorsali che mediano il dolore: possono avere la Sindrome del dolore epigastrico;
- alterazione delle cellule di Cajal che aumentano la frequenza di scarica determinando una disaritmia gastrica e alterare la motilità gastrica fino ad avere una gastroparesi.

La gastroparesi può essere un evento estremamente problematico e interessa di solito rari pz diabetici che hanno anche la disautonomia. Nel diabete c'è un danno delle fibre nervose, che possono essere fibre nervose somatiche, ciò comporta appunto una riduzione della percezione a livello somatico, ad esempio non percepisce più quando appoggia il piede a terra camminando e lo sbatte violentemente a terra comportando delle deformità anche drammaticamente severe.

Possono però avere alterazioni anche delle fibre viscerali: normalmente alzandosi in piedi da steso, bruscamente, fibre simpatiche percepiscono un calo pressorio improvviso a livello cerebrale, e tramite una scarica simpatica determinano tachicardia che garantisce una costante irrorazione del cervello. Nel diabetico se ciò non avviene c'è un'ischemia cerebrale di pochissimi secondi che lo fa cadere a terra (è la cosiddetta ipotensione ortostatica). Il pz diabetico ha una frequenza cardiaca sempre uguale, che non si adatta alle condizioni in cui si trova.

Per lo stesso motivo il pz può avere una paralisi dello stomaco e come sintomi hanno un'enorme distensione dello stomaco ma soprattutto hanno un alterato svuotamento senza ostruzione.

Un grosso problema avviene in caso di ipoglicemia, poichè, nonostante l'assunzione di cibo zuccherato, questo rimane nello stomaco mantenendo lo stato ipoglicemico sistemico e, dopo un'ora, il contenuto passa bruscamente oltre determinando invece iperglicemia. Si tratta in questo caso di un diabete non più trattabile.

In questo caso, anche se non funziona molto bene, si può mettere una sorta di pacemaker nello stomaco per migliorare l'attività elettrica in modo che lo stomaco torni a svuotarsi normalmente.

Spesso questi pz con la gastroparesi hanno spesso una serie di comorbidità quali la malattia da reflusso, la sindrome di Mallory-Weiss, diabete, fino alla comparsa dei benzoami. Se il pz mangia fibre (o capelli in pz psichiatrici) lo stomaco si riempie di un blocco compatto di fibre che richiede una gastrotomia per rimuoverlo.

VOMITO FUNZIONALE

Il vomito è tipico di persone con anoressia nervosa o che hanno il cosiddetto *binge eating*, dove di tanto in tanto il pz ha un desiderio spasmodico di mangiare fino a vomitare. La bulimia nervosa è una malattia psichiatrica, in cui la persona mangia e vomita.

Un problema simile può esserci in persone che non hanno un'anoressia nervosa né una bulimia nervosa, ma che hanno una sindrome apparentemente indistinguibile che è appunto la sindrome del vomito funzionale.

Cosa intendiamo per vomito funzionale? A tutti può capitare di vomitare, ad esempio per un'intensa emozione o nervosismo o stress. Se è saltuario è normale.

Il vomito funzionale invece è definito da:

- più di un episodio a settimana
- assenza di sintomi tipici dell'anoressia nervosa, della bulimia, della ruminazione, di sindromi psichiatriche maggiori.

Questo vomito non è autoindotto, non è dato dall'assunzione di cannabinoidi (negli USA la prima cosa che chiedono al pz che vomita è se ha assunto cannabinoidi), o altre malattie che possano giustificare il vomito.

Una cosa forse più rilevante è la **SINDROME DEL VOMITO CICLICO**:

Episodi almeno tre volte l'anno, molto acuti con almeno 30 episodi di vomito che durano meno di una settimana e forte nausea.

Spesso è accompagnata da emicrania e oggi è interpretata come una manifestazione dell'emicrania stessa per uno spasmo dei vasi cerebrali che porta ad entrambi gli aspetti sintomatologici. Spesso questi pz hanno familiari che soffrono anch'essi di emicrania.

RUMINAZIONE

Ne avevamo parlato con l'esofago. Il pz ha uno stomaco ben funzionante ma di tanto in tanto il cibo torna in bocca. Non è vomito perché può rimasticare e rideglutire o sputare. Questo atto non è per il pz spiacevole perché il cibo che torna in bocca non è acido.

Domanda: Nella dispepsia da alterato svuotamento quando si usano triciclici e quando serotonina?

E' molto complesso, di solito si usano triciclici quando prevale la sintomatologia dolorosa. PPI sono più adatti ad essere dosati mentre antidepressivi sono più difficili da dosare, con effetti collaterali.

*Sbobinatore: Annalisa Franchini
Revisione mancante per problemi tecnici.
Proff Frulloni e Fantin*

*Note:
e. sta per epatite
ab per anticorpo/i (antibody)
ag per antigene/i
pz per paziente*

Il prof Frulloni fa parecchia confusione quando parla di antigeni e anticorpi, ho trascritto quello che dice ma non fidatevi troppo, fatene una lettura critica e controllate sulle slide.

La parte di registrazione mentre parla il dr Fantin è, in alcuni punti, disturbata (chiacchiericci vari) e in alcune occasioni il dr borbotta scorrendo veloce alcune slide (cerca di andare veloce) o parlando, quasi, tra sé e sé; ho trascritto tutto quello che si capiva, tuttavia, nel testo, trovate ancora qualche punto di domanda.

Tutto ciò che è in corsivo è aggiunto da me.

FRULLONI

Buongiorno, sul desktop trovate la lezione dell'altra volta sulla poliposi del colon e quella sulle epatiti. Iniziamo un argomento abbastanza lungo e complicate, non riuscirò a dirvi tutto, parliamo di epatiti acute, croniche, cirrosi epatica, epatocarcinoma.

Tempo non ce n'è, dovrete integrare dallo studio sul testo; oggi diremo le nozioni fondamentali.

Con me oggi c'è dottor Fantin, ecoendoscopista, che vi farà vedere la parte endoscopica, le metodiche diagnostiche, terapeutiche che hanno ruolo importante nella gastroendoscopia moderna.

Oggi parliamo di infiammazioni del fegato, ovviamente ho scritto le nozioni essenziali.

Partirei subito dalle alterazioni elementari a carico del fegato

Possiamo trovare alterazioni patologiche a carico del fegato riconducibili a questi punti fondamentali:

- danno epatocellulare, quindi la lesione dell'epatocita, necrosi dell'epatocita
- possono esserci fenomeni degenerativi, in particolare la steatosi (accumulo di grasso negli epatociti)
- l'infiammazione sempre secondaria a danno epatocellulare o dei dotti biliari nel fegato (spazio portale)
- processi di fibrosi (la fibrogenesi pancreatica potrebbe essere da sola un capitolo poco importante dal punto di vista clinico ma molto importante dal punto di vista fisiopatologico)
- un'altra alterazione a carico del fegato, molto importante, è la colestasi
- ancora, forse il capitolo più importante di tutti, la riparazione, ovvero il tentativo del fegato di riparare il danno prodotto da vari fattori. Estremamente importante perché il fegato è un organo che rigenera attraverso meccanismo molto ben conosciuti, motivo per cui si può fare un trapianto di una parte di fegato preso da un donatore sano.

Il fegato è un organo vitale, la sua assenza non è compatibile con la vita.

Da un punto di vista di infiammazione, si può suddividere in tre capitoli:

uno un po' più piccolo, l'epatite acuta, importante da un punto di vista clinico,

l'epatite cronica, capitolo estremamente importante e difficile da studiare che da un punto di vista clinico non è molto importanti perché il pz è asintomatico o paucisintomatico,

il capitolo più grosso è lo stadio terminale di tutte le patologie infiammatorie croniche del fegato, cioè la cirrosi epatica che invece ha tutta una serie di implicazioni cliniche e fisiopatologiche per cui compaiono tutta una serie di alterazioni che poi sono quelle che i clinici possono obiettivare e diagnosticare. Ognuna di queste alterazioni ha ulteriori implicazioni terapeutiche importanti, tramite il cui trattamento riusciamo a salvare/prolungare la sopravvivenza del pz.

Sul manuale di gastroenterologia della SIGE i capitoli sono tanti, coinvolgono la maggior parte ma non tutta la conoscenza sulle malattie del fegato, es per le epatiti virali sono indicati i virus A, B, C e D, ma non i virus E e F, virus che clinicamente hanno un ruolo molto meno importante.

Quindi l'infezione è uno dei capitoli più grossi, soprattutto l'e. cronica, spesso sostenuta da infezione virale di tipo B e C; l'e. D (delta) è una sovrainfezione dell'e. cronica B.

Quindi i due grossi capitoli sono l'epatite virale B e la C

Esistono poi alcune epatopatie:

- infiammazione del fegato legata a patologie soprattutto alcoliche, quindi epatite alcolica
- ma anche a steatosi e steatoepatite non alcolica, con meccanismi diversi dall'e. alcolica

- e poi il grosso capitolo dell'e. da farmaci dove il largo uso di tanti farmaci può comportare l'insorgenza di patologie a carico del fegato. Ricordiamoci che una delle funzioni del fegato è quella di detossificazione di tutte le sostanze introdotte sia per via parenterale che enterale.

- le patologie autoimmuni le abbiamo accennate parlando di patologie biliari, le epatopatie autoimmuni generalmente sono legate a una aggressione del sistema immunitario sul sistema biliare (quindi sarebbero colangiopatie autoimmuni), in realtà esistono anche delle epatiti autoimmuni vere e proprie cioè che hanno come bersaglio l'epatocita (meno frequenti)

- e infine quelle da accumulo: forme genetiche ad esempio l'emocromatosi, accumulo di ferro, ma anche altre che vedremo.

Questi 4 grossi capitoli virus, ambiente (alcol in particolare), genetica e autoimmunità si sovrappongono molto tra di loro. Ad es l'emocromatosi, patologia genetica, in realtà ha bisogno, come cofattore dell'alcol: 85-90% dei pz con emocr. sono forti bevitori; fattori che si combinano tra di loro determinando danno epatico, specie quello cronico; la sovrapposizione maggiore è tra l'alcol e le epatiti virali.

Prima della scoperta dell'e. C, si parlava di e. non A non B per identificare pz con patologia epatica in assenza di alcool, si ipotizzava fosse virale ma non era ancora stato scoperto il virus dell'epatite C (scoperto agli inizi degli anni '90), in realtà anche lì si capiva che c'erano dei pz etichettati come alcolici anche se non bevevano quantità elevate di alcool; probabilmente perché c'era un cofattore che allora non si conosceva, ma oggi si, che è HCV che determina la cronicizzazione della malattia. Non si capiva perché, pur bevendo piccole quantità di alcool, questi pazienti avevano un'e. cronica, che veniva definita criptogenetica; con l'avvento dell'e. C questa criptogenetica si è ridotta di molto come incidenza

L'EPATITE VIRALE ACUTA

Tutti i virus sono in grado di determinarla.

Quello che è un processo infiammatorio necrotico a carico degli epatociti.

Da un punto di vista clinico possono essere asintomatiche (la maggior parte dei pz con Ab per e. A non si sono accorti di avere un'e. acuta).

In alcuni casi limitati può comparire una sindrome del tutto sovrapponibile a quella da infezione acuta da virus B, C o qualsiasi altro virus anche non a trofismo epatico (EBV, CMV, HSV, virus della febbre gialla, tutti virus che possono dare epatite acuta). Da un punto di vista clinico è importante sapere che anche il virus dell'e. A può dare epatite acuta (in pz con e. acuta dovete cercare anche gli ab per il virus A). Tuttavia molti di voi saranno positivi per il virus e quindi per gli anticorpi anti A, pur senza aver mai sperimentato alcun sintomo di epatite acuta.

Qual è la caratteristica principale? La via di trasmissione, molto importante per comprendere l'epidemiologia.

Sono (*credo intenda B e C*) virus a trasmissione parenterale

- contatto con sangue infetto, ad esempio trasfusioni prima che si conoscesse il virus dell'e. C, ridotte notevolmente dopo gli anni '90, oggi la trasfusione è estremamente sicura, siringhe nei pz che fanno uso di droghe per via parenterale, anche questo molto ridotto, una volta le siringhe non erano usate e gettate ma venivano bollite e disinfettate tramite un processo molto superficiale e c'era trasmissione di virus attraverso le siringhe

- attraverso contatto sessuale

- c'è tutto il grosso capitolo se è possibile la trasmissione del virus attraverso la puntura delle zanzare, questo è molto discutibile ma alcuni ipotizzano che questo possa essere una via di trasmissione

- nel passato c'erano anche le sanguisughe, riutilizzate tra vari pz.

Di tutti questi virus vedete che ce ne sono alcuni che non cronicizzano, es e.A, e.E, in realtà tutti i virus che non hanno trofismo epatico non hanno cronicizzazione.

I due grossi gruppi che dovete ricordare sono HBV e HCV; il virus dell'ep. D è una sovrinfezione dell'e. B e quindi rientra in questo grosso capitolo; queste invece possono andare in cronicizzazione.

Quello che succede con l'e. A, quello più semplice da comprendere, si ha infezione, con possibili sintomi, che sono comuni a tutte le infezioni acute del fegato, cioè ittero, astenia, anoressia, aumento, biochimico, delle transaminasi, questo è un fenomeno acuto poi tende a scomparire, soprattutto le alt si riducono, come pure il titolo virale e compaiono prima gli anticorpi igM e poi diminuiscono parallelamente all'aumento delle igG.

In pz con comparsa improvvisa di ittero in cui si sospettano e. acute si fa dosaggio degli ab contro virus A e molto spesso si trovano igG, che però testimoniano solo un pregresso contatto, senza spiegare la comparsa di ittero. per verificare l'ipotesi di un'e A acuta è necessario trovare le igM nel siero.

EPIDEMIOLOGIA VIRUS E. A

Africa, Asia, in particolare perché mangiano pesce crudo per cui hanno maggiore incidenza non solo di virus di e A ma anche virus di parassiti (epidemiologia tutta diversa da europa e nordamerica, dove è molto più bassa l'incidenza di questa patologia)

Per il B e C invece cambia:

Qui parliamo di una delle patologie più frequente, come vedete qui, vi mostro i dati tratti da questo lavoro del 2011, l'e. B e C costituiscono un maggiore problema sanitario, 2 miliardi di pz sono stati infettati dal virus B, di cui 350000 rimangono cronicamente infetti. tra 130 e 170 milioni di soggetti sono cronicamente infettati con HCV.

Qui ci sono le morti che sono correlate all'infezione da virus B e C; un altro problema è che i virus B e C possono produrre non solo cirrosi ma anche carcinoma epatocellulare che rappresenta un problema principale non solo attraverso la cirrosi. quindi il virus dell'e. B e C danno cirrosi che ha come complicanza l'epatocarcinoma. In realtà circa un 10% dei pz hanno direttamente l'insorgenza di epaticarcinoma, senza avere una cirrosi sottostante.

E poi l'ultimo punto che vorrei sottolineare è che l'e. B è un virus estremamente infettivo, la trasmissione è 50-100 volte più facile rispetto al virus C ed è 10 volte più infettivo rispetto a HIV. Questo per dirvi che l'e. B è un problema maggiore in alcuni paesi, fortunatamente in Europa, tutti voi dovreste essere vaccinati per e.B, ma nei paesi in cui non c'è ancora la vaccinazione, rappresenta un problema di sanità maggiore. Questa è l'e.B vedete che in europa è abbastanza bassa, l'Italia rimane a valore intermedio, siamo stati tra gli ultimi ad essere vaccinati (i progetti di vaccinazione erano partiti dagli Stati Uniti); il numero è destinato sicuramente a ridursi.

L'e. B rappresenta un problema maggiore nei paesi asiatici e ovviamente nei paesi africani, dove stanno partendo ora dei progetti di vaccinazione.

L'incidenza dell'Italia, dove abbiamo detto che è intermedia, vedete che nel tempo si sta progressivamente riducendo. In realtà siamo abbastanza bassi per l'e. B, l'incidenza è intorno a 0.9/100000, quindi estremamente bassa. Questi sono gli ultimi dati di questo organismo con sede a Roma, quindi quel dato intermedio già sovrastima quello che è attuale il problema dell'e. B anche se abbiamo un problema con l'immigrazione: i tassi non si azzerano perché, anche tbc e altre malattie non più presenti in Italia, vengono portate con i flussi migratori (problema comune a tutti i paesi occidentali).

Qui vedete quello che è successo in particolare dopo l'introduzione della vaccinazione nel 1991 e vedete che in realtà, soprattutto nelle classi più giovani, l'incidenza del virus B si è drasticamente ridotta.

Per il C che è un altro tipo di virus vedete l'incidenza nei vari stati più a macchia di leopardo. Qui dipende da tanti fattori, probabilmente anche dalla prevenzione e dalla sanità pubblica, diversa nei vari paesi. L'Italia rimane ancora a livelli abbastanza bassi perché c'è molta attenzione soprattutto per le donazioni di emodevicati: prima di diventare donatore dovete passare tutti una serie di controlli biochimici, transaminasi. Anche a virus B e C negativi venite controllati per le transaminasi, che rappresentano un marcatore molto preciso di danno epatocellulare e quindi anche un movimento delle transaminasi in assenza di positività per il virus esclude dalla donazione.

Per l'e. C esistono dei genotipi che sono ovviamente diversi a seconda delle diverse aree geografiche 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6; i primi 3 sono i più importanti, la distribuzione è diversa nei diversi paesi probabilmente perché derivano tutti da un unico capostipite che poi si è differenziato a seconda delle aree geografiche (la mutazione virale, anche la B, è molto frequente). 1,2,3 sono i più frequenti in Italia con tutte le sottocategorie es 2a e 2b.

Perché sono importanti i genotipi? Non sono associati alla severità/progressione della malattia (sembra) e non sono nemmeno associati alla cronicizzazione, ma influenzano la risposta antivirale.

Oggi non parlerò di terapia, la terapia antivirale per l'e. era basata sull'interferone, sono entrati poi gli antivirali e oggi i biologici che probabilmente cambieranno la storia naturale della malattia. Il genotipo influenza la risposta all'interferone. I nuovi farmaci che verranno introdotti nei prossimi 2-4 anni in realtà non risentono del genotipo. È il motivo per cui sono stati studiati e perché conosciamo i genotipi del virus C.

Da un punto di vista clinico, ricordate che vi ho detto all'inizio che tutti possono dare epatite acuta e che tutti possono guarire, compresi B e C, però per quello che riguarda la cronicizzazione, è mantenuta da virus B e C.

Con gli altri virus, quelli che non cronicizzano. L'epatite a è vero che guarisce, ma in 1/1000 evolve in epatite fulminante, insufficienza epatica acuta, che non ha terapia e richiede trapianto di fegato. Quindi il pz va incontro a trapianto di fegato oppure decesso, nel caso in cui non si trovi un fegato compatibile in tempi molto rapidi. Nelle liste del trapianto, l'e. fulminante, non solo da virus ma anche da farmaci, è uno dei criteri che dà urgenza al trapianto.

L'e. fulminante può ovviamente anche guarire solo con terapia medica e ovviamente rimane il problema della cronicizzazione (?? si contraddice, forse si riferisce all'e. A, ma non sussisterebbe il problema della cronicizzazione)

Due parole sui virus

HBV: è un virus abbastanza complesso, ha due strutture di protezione, una esterna e una interna, chiamata core, contiene dna e contiene una serie di antigeni: della struttura più esterna (di superficie: hbsag), del core, più interno, di alcune proteine prodotte dal virus (ag e) e poi ovviamente il DNA.

Da un punto di vista biochimico abbiamo la possibilità di identificare gli ag di superficie (hbsag), hbc (core) non possiamo identificarlo ma possiamo intensificare gli ab, possiamo riconoscere sia gli ab anti e che l'ag e e possiamo dosare la carica del DNA virale nel sangue. Quindi abbiamo molti marcatori per il virus dell'e.B.

Questo ovviamente comporta l'interpretazione di quello che vediamo.

Il virus B è un virus che si integra nel DNA umano: entra nella cellula, libera il DNA, questo si integra nel DNA dell'epatocita, da questo viene sintetizzato RNA e da questo vengono create nuove molecole del virus. Quindi è replicazione intracellulare, un "parassita" che sfrutta la produzione proteica dell'epatocita.

Perché evoca una risposta immunitaria il virus dell'e. B? Perché attraverso una risposta immunitaria mediata va a riconoscere gli antigeni più importanti, l'ag s e l'ag e; quindi la produzione anticorpale va contro questi ag, anche se vengono prodotti ab anche contro l'hbcag. Questo accade in quei pz il cui sistema immunitario riesce a riconoscere gli ag e a produrre gli ab contro questi ag.

Questo determina un'aggressione verso i virus in circolo e protegge il pz: la vaccinazione viene fatta con l'ag di superficie perché nel momento in cui uno viene a contatto con il virus ha già gli ab contro i gli ag esposti dal virus, e questi attaccano il virus nel sangue prima che questo arrivi all'epatocita.

In realtà la storia è un po' più complessa, nella fase acuta, nel soggetto non vaccinato, c'è una prima fase chiamata di immunotolleranza, se gli ab non sono già pronti c'è un periodo variabile durante il quale il sistema immunitario non reagisce contro i virus. Per cui in realtà abbiamo una fase infettiva variabile che determina l'aumento della carica, nel sangue, di dna, hbsag e hbeag, poi succede un fenomeno che è quello di risposta t mediata che determina una aggressione contro il virus, fase chiamata di clearance immunitaria perché ovviamente il sistema immunitario comincia ad agire contro il virus, determina aumento delle transaminasi perché aggredisce il virus anche nel fegato e c'è quella che viene chiamata una sieroconversione: passaggio da fase hbag positiva a fase antihbe positivi.

Ovviamente c'è una fase intermedia fino alla fase di clearance totale durante la quale viene eliminato il virus.

Purtroppo esistono pz che rimangono hbsag +, probabilmente perché il sistema immunitario non eradica il virus totalmente (il virus rimane all'interno della cellula ed è in grado di replicarsi, produrre ag e quindi produrre carica virale). Anche a carica virale molto bassa possiamo rimanere hbag positivi. In realtà l'immunocontrollo è un meccanismo di bilancio tra la produzione virale e reazione immunitaria contro il virus, vi faccio notare che siamo in una fase positiva per gli antihbe (gli anticorpi contro l'ag e ci sono), allora perché se ho gli ab contro l'ag e non ho clearato il virus? Perché in realtà, il virus dell'epatite, maledetto, produce dei virus mutanti che non producono più l'ag e. Questo comporta da un punto di vista clinico che possano esistere portatori sani, perché il sistema immunitario non reagisce contro il virus ma può essere hbsag positivi, perché è presente un virus di tipo mutato. Questo vuol dire che non tutti gli hbsag positivi sono sani ma in realtà potete avere delle e. croniche hbsag positive. Quindi il fatto di avere l'hbsag positivo e l'anticorpo e non esclude che quel pz abbia un'e. cronica che evolverà poi in cirrosi.

Secondo voi come si può capire se il pz ha epatite virale cronica oppure se è un portatore sano?

Studente:...

Prof: potreste avere un'e. cronica a transaminasi negative (stato più avanzato di malattia)

Studente:...

Prof: si può dosare il dna virale; quindi con hbsag + e dna virale alto, anche in assenza di anticorpi contro ag e, questo pz ha un'e cronica e quindi va trattato.

La vaccinazione stimola la produzione di ab contro s che sono protettivi perché impediscono al virus di arrivare a contatto con l'epatocita e quindi che il dna si integri con quello dell'ospite.

Portatore sano antihbsag +, antihbc + e antihbe +, in realtà può essere anche positivo per il dna, quindi dobbiamo dosarlo.

STORIA NATURALE E B

Inizialmente diventano tutti positivi per hbsag, possono poi siero-convertire in antihbe + e ovviamente una parte di questi pz può andare incontro a cirrosi.

Se 100 pz si infettano, 100 diventano positivi (ovviamente se non sono vaccinati, ma questo già altera la storia naturale), di questi, 90 sieroconvertono, ma nonostante questo, 20-25 pz arriveranno ad epatite cronica (circa 1/4 degli infettati). Probabilmente non è proprio così ma questi sono i numeri generali per farvi capire perché il virus ??

VIRUS DELL'E C

È un virus molto più subdolo rispetto al B. È più semplice dal punto di vista strutturale: ha una capsula di proiezione con degli ag, ha un core, come il B, però all'interno troviamo RNA. È importante perché a seconda di come si attacca alla cellula, attraverso quali recettori proteici, potrete avere, nel caso si unisca a un LDL-R sulla superficie dell'epatocita, il virus va incontro a degradazione e quindi viene clearato, però può attaccarsi ad altre strutture proteiche, e in questo caso si integra all'interno della cellula.

L'integrazione non è come quella del virus B: lì c'era del dna che si integrava nel genoma della cellula ospite e poi produceva rna, qui non ha bisogno perché è un virus a rna quindi va direttamente a stimolare la produzione di proteine per l'assemblamento di nuovi virus che a loro volta passano nel sangue.

Il virus non è stato mai visto in circolo, possiamo però dosare l'rna, in base al tipo di rna possiamo classificare il genotipo virale. Da un punto di vista diagnostico la storia naturale è più semplice, potete avere contatto con virus C che può dare aumento delle alt e quindi e. acuta e poi viene clearato e quindi si normalizza tutto. Quante volte succede questo? Nessuno lo sa in realtà perché noi ovviamente vediamo i pz con epatite cronica.

Si stima che 10-15% dei pz che vengono a contatto con il virus dell'e. C guariscano. Quello che, purtroppo, succede più frequentemente è che il virus non viene clearato, cioè si formano gli anticorpi (antihcv +) ma il virus rimane presente nell'organismo. Questo lo avete nel 85-90%. Questa è la storia naturale: più semplice. Fegato normale si infetta, cronicizza nell'80-85% dei casi e 10-50% dei pz con epatite cronica diventano poi cirrotici (il 35% degli infettati). HCV cronicizza molto di più di HBV, anche se in realtà i trattamenti con interferone, antivirali e biologici modificano la storia naturale. I biologici li avremo nel giro di 3-4 anni.

E. AMBIENTALE

Vado velocemente, l'alcool lo sapete tutti che danneggia il fegato, attraverso meccanismi ?? dà luogo a steatosi epatica cronica, una steatosi prevalentemente micro-macrovescicolare; non mi soffermo molto sull'alcool.

Mi soffermo più su NAFLD, steatosi epatica non alcolica, dove entrano in gioco tutta una serie di fattori legati alla dieta, probabilmente a geni, obesità, insulina resistenza, i pz con steatosi epatica sono a maggior rischio cardiovascolare perché i fattori che determinano la steatosi aumentano anche il rischio cardiovascolare. Tutta una serie di studi dimostrano come la steatosi

epatica sia legata a molti fattori. In realtà la steatosi epatica non è una malattia ma una degenerazione dell'epatocita. In alcuni casi, diventa steatoepatite, cioè dà origine a una patologia infiammatoria del fegato, andando poi, nel tempo, incontro a fibrosi e poi a possibile evoluzione in cirrosi. Vedete molti studi che dimostrano come ci siano, probabilmente, dei meccanismi legati a citochine e radicali liberi, molto complicate. Vi accorgete dell'evoluzione della steatosi perché la steatosi dà solo lieve (e talvolta nemmeno quello) aumento delle transaminasi (solo gamma-gt) mentre nel caso in cui abbiate una steatoepatite avete aumento delle transaminasi. Da un punto di vista biomorale, l'aumento delle transaminasi in un pz con steatosi deve essere attentamente valutato.

C'è un grading istologico per la steatosi, la steatoepatite e per la fibrosi, lo stadio più avanzato, ve lo faccio vedere, poi lo guarderete, è importante ma non molto.

Quanti sono i pz con steatosi che arriveranno allo stadio terminale di cirrosi? Partendo da 100 pz con steatosi, 20 sviluppano steatoepatite, 8 fibrosi (deposito di collagene nel fegato), solo 1 diventerà cirrotico. È chiaro che è molto meno frequente, ma la steatosi è molto più frequente rispetto alle infezioni da virus B e B, quindi in realtà anche se il numero di pz che arriva a cirrosi è solo l'1% nell'arco di 20-30 anni, i pz affetti da steatosi sono tantissimi, quindi in realtà è un problema che sta assumendo dimensioni non banali

E. DA FARMACI

In letteratura ce ne sono tanti, soprattutto il paracetamolo nei paesi anglosassoni, dove l'abuso a dosaggi molto alti è frequente, sono soprattutto epatiti fulminanti, se vedete le casistiche dei trapianti in GB, il trapianto per epatite fulminante da paracetamolo è un problema abbastanza elevato, cosa che non abbiamo in Italia.

Ovviamente sono tanti i farmaci che possono dare danno; il danno può essere epatocellulare, colestatico o misto.

DIAGNOSI di E. da FARMACI

Il pz deve essere stato esposto al farmaco, vedete che c'è un caveat sotto, il danno da farmaci non è detto che sia acuto, ma può essere anche ritardato, complicando la cosa: non devo vedere se il pz ha assunto il farmaco pochi giorni prima, qualche volta il danno può anche comparire a distanza di molti giorni (esistono effetti ritardati nelle reazioni a farmaci), devono essere escluse le altre possibili cause di epatite (nel nord est, dove il consumo alcolico è alto, quando si trovano le transaminasi aumentate, non è facile dire che sia un danno da farmaci piuttosto che da assunzione cronica di alcool).

Ovviamente esclusione significa escludere tutte le molte patologie, virali, metaboliche, ambientali, steatoepatite, autoimmuni.

Capite quindi che fare diagnosi di danno epatico da farmaco non è semplice, e soprattutto dovrebbe, da un punto di vista metodologico, prevedere un dechallenge che vuol dire che tolgo il farmaco che penso essere la causa dell'epatite, dovrei avere una normalizzazione delle transaminasi, soprattutto dovrei fare un rechallenge, risomministro il farmaco e ricompare la reazione da farmaco.

Molto spesso capita di avere pz con aumento delle transaminasi, viene data la colpa al farmaco, viene tolto il farmaco, il pz si normalizza e dopo 3-6 mesi ricompare l'aumento delle transaminasi, viene data la colpa ad un altro farmaco che viene tolto anche quello, tutta una serie di complicazioni che implicano poi che questo pz non prende farmaci che sarebbero importanti per la sua patologia di base. È un argomento complesso e clinicamente difficile.

Dell'AUTOIMMUNITÀ non ne parlo.

Avevo detto l'altra volta in parte sulle patologie biliari, ricordate la cirrosi biliare primitiva e la colangite sclerosante primitiva che sono le due più frequenti, poi c'è l'epatite autoimmune, la sindrome da overlap tra queste, c'è la malattia CD4 correlata, ve l'ho accennata.

EPATOPATIE DA ACCUMULO

Sono due, che generalmente vengono cercate in pz con aumento delle transaminasi, c'è la malattia di Wilson, legata al rame, e l'emocromatosi legata al ferro. In realtà sono molto rare, soprattutto la Wilson, mentre l'emocromatosi è un po' più frequente. Nell'emocromatosi c'è una doppia mutazione del gene dell'emocromatosi (*emoglobina?*) quindi omozigosi o in eterozigosi composta perché in realtà sono due le mutazioni. In realtà molto spesso troviamo la singola mutazione, ed in quel caso è molto probabile che ci sia un evento aggiuntivo che molto spesso è l'abuso di alcool o comunque un consumo importate, probabilmente ve ne parleranno anche gli internisti.

Come facciamo a far diagnosi? Tenete presente che c'è tutta una serie di pz che rimane asintomatica quindi quello che noi possiamo vedere molto spesso che un pz arriva dal medico o dal gastroenterologo dopo che in un controllo di routine ha trovato le transaminasi alte. Questo è quello che accade più frequentemente.

magari sono aumentate per cose banali, però implica che poi dobbiamo cercare tutta una serie di patologie che possono determinare un aumento delle transaminasi. Allora il consiglio è: primo ricontrollare le transaminasi perché può essere un aumento legato ad esempio ad una banale infezione, e solo nel caso in cui gli indici di citologi rimangono aumentati per un periodo abbastanza lungo, diciamo 1-2 mesi, allora in quel caso bisogna approfondire. Tenete presente che il processo di cronicizzazione e evoluzione verso cirrosi implica anni di malattia, quindi tenere il pz per qualche mese con le transaminasi aumentate non implica nulla dal punto di vista clinico e impedisce che andiate ad approfondire un problema che poi magari è banale, il pz ritorna dopo un mese con le transaminasi a posto.

Nel caso in cui rimangono elevate, ovviamente, dobbiamo approfondire andando a cercare la causa possibile, genetica, virale, autoimmune e così via.

Possiamo eseguire degli esami strumentali, consiglio l'ecografia, molto semplice, poco costosa, vi dice se c'è una steatosi epatica, se ci sono delle alterazioni della struttura epatica, se c'è dilatazione vie biliari, vi dà informazioni che permettono di escludere grosse patologie come ad esempio metastasi epatiche da colon, prostata, mammella.

La risonanza magnetica visualizza molto bene le vie biliari, quindi è indicata nelle patologie autoimmuni, attraverso sequenze particolari dice il contenuto in ferro e in grasso. Se avete un pz giovane in cui sospettare epatopatia virale o da alcool, ovviamente la rmn non vi serve a nulla: l'algoritmo diagnostico è, ovviamente, funzione della tipologia di malattia che sospettate come causa di epatite, ovviamente non c'è il tempo di stratificare per singola patologia (*intende che durante la lezione non ha intenzione di soffermarsi descrivendo l'iter diagnostico più adatto per ciascuna possibile causa di epatite*).

CIRROSI

È lo stadio terminale comune a tutte le malattie, è legata a sovvertimento della struttura epatica: la necrosi genera infiammazione, l'infiammazione fibrosi, la fibrosi altera la struttura dell'epatocita, si forma il nodulo di rigenerazione e questo può poi determinare la comparsa dell'alterazione strutturale del fegato che comporta tutta una serie di complicanze. È lo stadio terminale, ci si arriva dopo tanti anni di malattia, si passa sempre attraverso un processo di cronicizzazione della necrosi, quindi epatite acuta, cronica e cirrosi, anche se voi fate diagnosi subito, in un pz, di cirrosi, quel pz è comunque passato in un processo di epatite cronica. Esempio classico, la cirrosi biliare primitiva, che colpisce le donne, è una malattia asintomatica, cioè voi ve ne accorgete quando la pz diventa itterica e voi già trovate una cirrosi però non è insorta ex-novo, in realtà la pz ha avuto un lungo periodo di epatite cronica che si è mantenuta asintomatica e che quindi non era stata rilevata. Spesso nelle donne facciamo diagnosi di cirrosi biliare primitiva più velocemente perché fa un esame di controllo, es analisi del sangue, che trova transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina aumentata, le gamma-gt aumentate e donna giovane con quel quadro biomorale, uno pensa subito alla cirrosi biliare primitiva, si cercano gli anticorpi anti-mitocondrio e viene fatta una diagnosi di cirrosi biliare d'emblée. Però generalmente non è così.

Quello che determina una riduzione della funzione epatica, sapete che il fegato è implicato in tantissimi processi (metabolismo emoglobina, gluconeogenesi, regolazione del glucosio nel sangue avviene attraverso l'insulina e mobilizzazione del glicogeno dal fegato, l'uso di insulina nel cirrotico è molto pericoloso perché in realtà non c'è più glicogeno nel fegato e perché l'insulina viene metallizzata al fegato, attenzione perché se il pz va in ipoglicemia per tirarlo fuori sono problemi abbastanza grossi, e poi fattori della coagulazione, sostanze tossiche).

Qui abbiamo dati epidemiologici molto più precisi, la cirrosi è una malattia che nel corso degli anni si è ridotta, attualmente l'istat ci dice che ci sono 13/100.000 casi/abitanti e nel 2010 ha determinato 7841 morti in Italia e la prevalenza è 30-60casi/100000abitanti. Banalmente quanto sopravvive, in media, un pz cirrotico? Se questa è la prevalenza e questa è la mortalità, che è un'incidenza perché si muore solo una volta, la prognosi media, del cirrotico, dalla data della diagnosi è di circa 5 anni, media perché ovviamente alcuni moriranno molto rapidamente e altri invece magari in 10 anni. Quali sono le cause di cirrosi? Ovviamente il principale è il HCV, per HBV fortunatamente abbiamo trovato il vaccino, questo 7% andrà a ridursi ulteriormente e se mettiamo insieme anche l'alcool più il virus che fa un altro 20% arriviamo circa all'80% dei casi. Vuol dire che l'alcool come fattore eziologico che causa la cirrosi ce l'avete solo nel 16% dei casi, quando non c'era il virus dell'epatite C, i rapporti erano esattamente invertiti, cioè l'alcool era la causa più frequente e le epatiti virali quelle meno frequenti.

Clinicamente la cirrosi si mantiene asintomatica nelle fasi iniziali, quindi la coda dell'e. cronica, e poi compaiono tutta una serie di sintomi che erano ben descritti dai vecchi clinici che non conoscevano l'epatite cronica ma conoscevano la cirrosi perché non avevano gli esami strumentali che abbiamo oggi per fare diagnosi più precoce di malattia. Dimagrimento, astenia, anoressia, ittero e prurito, sintomi da insufficienza epatica, edemi declivi, ascite, deficit della coagulazione, sanguinamento intestinale da varici, encefalopatia epatica, ginecomastia e ipogonadismo nell'uomo, perché gli ormoni estrogeni non vengono più metabolizzati dal fegato, eritema palmare, diabete e ipoglicemia.

Questa è una cirrosi, qui c'è una ricca ricanalizzazione della vena ombelicale, per cui avete una protuberanza, qui ci sono i circoli collaterali, il pz è dimagrito perché ovviamente c'è un problema di gluconeogenesi, tutta una serie di alterazioni metaboliche per cui il pz tende a degradare le proteine e quindi i muscoli, quindi diventa ipotrofico, questo è l'intero palmare che è tipico, i vecchi clinici lo vedevano, oggi lo vediamo solo in fase molto avanzata, questo è lo spider nevi, vedete che è fatto da un nucleo centrale con diramazioni periferiche, la cute è gialla, se premete il centro di questo spider nevi vedrete che scompare tutto il reticolo periferico, tipico e patognomonico. Questa è ginecomastia nell'uomo, scompaiono i peli del petto per l'aumento degli estrogeni in circolo. Le complicanze: ascite, emorragia da varici esofagee e gastriche, peritonite batterica spontanea, encefalopatie, sindrome epato-renale, pericolosissima, mortalità molto elevata (70-80%) e ovviamente quella che vi dicevo più pericolosa, soprattutto nelle cirrosi legate a virus B e C è l'epatocarcinoma che tuttavia possiamo trattare abbastanza bene con metodiche di embolizzazione, di chemioembolizzazione, di radiofrequenza. Si hanno varici perché c'è ipertensione della vena porta, che determina a sua volta ipertensione della splenica e attraverso i vasi gastrici c'è uno shunt verso i vasi esofagei che a loro volta vanno a portare il sangue refluo nella vena cava superiore, quindi è uno shunt porta-cava. Purtroppo passa attraverso le varici che si gonfiano e possono rompersi e rompendosi, ovviamente, vanno a determinare un sanguinamento a livello esofageo.

FANTIN

Alcune diapositive giusto per dare la storia naturale delle varici esofagee.

Un quadro di cirrosi comporta uno stato di ipertensione portale, le varici esofagee le troviamo in circa metà dei pazienti con cirrosi epatica, la loro presenza correla con la severità della malattia e qui vengono date le percentuali, la prevalenza nel child A che sarebbe la malattia compensata ha un'incidenza minore di varici rispetto a un child C che è invece una cirrosi scompensata. I pz

senza varici le sviluppano con un tasso dell'8% anno (le diapositive sono a disposizione, chi volesse può venire in ambulatorio di fegato e si vedono i quadri di cirrosi, steatoepatite, steatosi).

Le varici piccole evolvono a varici di taglia superiore con un tasso dell'8%, questo dipende dalla classe di child, dalla presenza di segni rossi sulle varici, la progressione è più rapida nella cirrosi alcolica. Le varici esofagee sanguinano con un tasso annuo del 5-15%, anche questo dipende dalle dimensioni, dai segni rossi e dalla classe di child, la rottura di varici è responsabile del 70% dei casi di sanguinamento in pz con ipertensione portale, questo è importante nel momento in cui si accoglie pz con emorragia digestiva: un'anamnesi di cirrosi fa pensare subito a varici.

Una tabella schematica per indicare la classificazione di child (trovate anche numerosi calcolatori in internet) basata in parte su aspetti clinici (encefalopatia e ascite) e in parte su aspetti laboratoristici (bilirubina, albumina e grado di inr o pt). Dicevo prima della classificazione, dal momento in cui si fa l'endoscopia a un pz cirrotico, ci si dovrebbe attendere che l'endoscopista, nel caso in cui ci siano varici, descriva il colore bianco o blu, con una maggior gravità del blu a causa di una maggior tensione sulla parete, le dimensioni, ci sono diverse classificazioni (generalmente a 2-3 gradi), la sede, nell'esofago, le prime a svilupparsi sono quelle a livello dell'esofago distale, soprattutto versante posteriore, poi medio e poi prossimale e la presenza di segni rossi che sono la vasa vasorum delle varici che diventano ectasici e che vengono descritti come segno della frustata quando sono lineari, oppure puntiformi e a questo punto abbiamo gli spot rosso ciliegia o le ematemesi che sono maggiori di 4mm. Per quanto riguarda le dimensioni, F1 può essere depresso al momento dell'endoscopia (con l'insufflazione), un F2 interessa meno di un terzo del lume mentre F3 interessa più di un terzo e tende a essere confluyente. Questi sono i quadri endoscopici, nella varice di grado F3 vedete i segni rossi a frustata. Se volete venire in endoscopia.

Questa è la classificazione a due taglie, più semplice, sopra o sotto i 5mm, oppure a tre taglie.

Perché questi fattori sono importanti? Perché indicano una minore o maggiore probabilità di sanguinamento, in particolare i segni rossi.

Per quanto riguarda l'endoscopia, il gold standard per la diagnosi, si inserisce il gastroscopio e si fa subito diagnosi di varici, ma l'endoscopia è utile anche nella prevenzione del primo sanguinamento, nel trattamento del sanguinamento e nella prevenzione del risanguinamento, in particolare, rifacendomi al consensus di Badeno del 2010, che sono le linee guida per il trattamento dell'ipertensione portale, le trovate in internet, i pz con varici medio-grandi possono essere trattati con endoscopia, a livello di profilassi. Per persone che non hanno mai sanguinato, diagnosi di varici (???) si può proporre al paziente la legatura per la profilassi del primo sanguinamento. Per quanto riguarda l'eradicazione, l'evidenza supporta la frequenza di una legatura al mese fino all'eradicazione. Una volta eradicata è indicato un follow-up che dapprima è frequente, 1-3 mesi, e successivamente ogni 6 mesi, una gastroscopia. Se ricompaiono, ovviamente vi è indicazione alla re-eradicazione.

Per questo riguarda il sanguinamento da varice, l'endoscopia è chiaramente implicata, per quanto riguarda la metodica, sempre rifacendomi al consensus di Badeno, la metodica più indicata è la legatura elastica, che dopo vedremo, sebbene anche la scleroterapia possa essere utilizzata anche perché dal punto di vista tecnico la legatura, in corso di sanguinamento, non è molto semplice dal momento che il montaggio del legatore riduce il campo di visione, ragione per cui, a volte, risulta più facile fare la sclerosi. Questa diapositiva vi fa vedere come la mortalità in pz con emorragia da varici si sia notevolmente ridotta nel corso di 20 anni si è dimezzata da 40% dove la maggior (??) era rappresentata dal sanguinamento stesso, a circa il 22% la mortalità da sanguinamento acuto, dove il sanguinolento non rappresenta (??).

Quando va fatta diagnosi di sanguinamento acuto?

Sembra semplice ma in realtà esiste un consensus anche per questo, all'endoscopia uno dei seguenti riscontri è indicativo di sanguinamento acuto:

- la visualizzazione diretta
- la presenza di un segno di recente sanguinolento, cioè c'è stato un sanguinolento che si è fermato prima dell'arrivo in endoscopia e all'endoscopista si presenta una varice con un coagulo o con un tappo di fibrina
- oppure c'è stata la presenza di un sanguinamento, il pz si è presentato con ematemesi in ps, all'arrivo in endoscopia non c'è più il sanguinamento in atto, non ci sono i segni di recente sanguinolento, c'è sangue in stomaco e ci sono varici con segni rossi
- la presenza di varici con segni rossi e segni clinici (ematemesi) senza il sangue in cavità gastrica, in tutte queste condizioni si è autorizzati a far diagnosi e quindi a procedere al trattamento delle varici

LEGATURA ELASTICA (??)

Forse la parte che vi interessa di più è vedere come (??); molti di voi forse l'hanno visto in endoscopia (??).

Dapprima si fa una gastroscopia diagnostica che permette di evidenziare le varici, in questo caso nel terzo inferiore, la gastroscopia comunque viene eseguita fino in stomaco, una volta esplorato lo stomaco anche in inversione per escludere la presenza di varici gastriche, viene estratto lo strumento e si monta il legatore. A questo punto si riaccende, vedete come il campo sia notevolmente ridotto, e questi attorno sono gli elastici montati sull'endoscopio, la legatura è comandata direttamente dall'endoscopista.

Una volta individuato il gavocciolo viene aspirato con il pulsante dello strumento all'interno del legatore e viene rilasciato l'elastico. E questo è il gavocciolo legato. La procedura è abbastanza semplice quando non si tratta di trattare un sanguinamento in atto.

E così via a trattare tutti i gavoccioli, si individua il gavocciolo, si punta il legatore, si aspira e viene rilasciato l'elastico che strozza il gavocciolo determinando la necrosi (??).

Dal punto di vista del numero dei lacci, certi gruppi hanno indagato il problema, e sembra che più di 6 lacci per sessione non porti a risultati migliori per il pz allungando il tempo della procedura e aumenta il numero di lacci che cadono perché sparati male.

VARICI GASTRICHE

Presenti nel 5-33% dei pz con ipertensione portale (prevalenza di varici gastriche decisamente inferiore a quella di varici esofagee). Il rischio di sanguinolento in due anni è minore però danno origine a sanguinamento di maggior gravità perché hanno diametro maggiore; questa è la classificazione.

La maggior parte delle varici gastriche sono le cosiddette gastroesofagee 1 (gov1) cioè un'estensione lungo la piccola curvatura, di 2-5 centimetri, delle varici esofagee, le gov2 lungo la grande curvatura e il fondo, le igv1 isolate del fondo e le igv2 isolate del corpo, antro oppure anche piloro.

Fattori di rischio di sanguinamento

Dipendono dalla localizzazione, ha un maggior rischio la igv 1, quelle più grosse, quando la classe di child è più severa, quando ci sono segni rossi e la presenza concomitante di carcinoma epatocellulare.

Il trattamento del sanguinolento di varici gastriche usa colle acriliche, gli studi sono numerosi e confermano sia per quanto riguarda la capacità di determinare emostasi, sia in confronto con altre metodiche, che il cianoacrilato dà una emostasi fino al 90% dei casi. Confrontato con la scleroterapia o con la legatura, il cianoacrilato ottiene un maggior tasso di emostasi, il cianoacrilato è il comune attack modificato. Confrontato con la tips (??), uguale tasso di emostasi iniziale, questo ha notevole rilevanza perché la tips è una metodica angiografica, invasiva per il pz e ha anche complicanze successive. (??) Dal punto di vista tecnico, una varice gastrica, questa era già stata obliterated, residuava un cordone nel fondo, in questo caso la tecnica non prevede di montare nulla sulla punta dello strumento, ma viene passato attraverso il canale dello strumento un ago da sclerosi, viene riempito, si identifica il cordone, questa è la guaina dell'ago, si va a pungere il cordone sperando che non si metta a sanguinare, perché il sanguinamento da varici è comunque un evento importante e qui vengono date le istruzioni all'infermiere che inietta il cianoacrilato, cui fa seguito la soluzione salina e la rapida estrazione dell'ago dalla varice, per evitare il rischio che l'ago si incollì alla varice e che nel tentativo di estrarlo di causare sanguinamenti notevoli. Quindi la metodica è abbastanza semplice.

Scorro rapidamente su gastropatia congestizia: in un corso di ipertensione portale non si sviluppano solo varici esofagee o varici gastriche, altre problematica importante che può portare a sanguinamento è la gastropatia congestizia. Ha una prevalenza che a seconda degli studi varia molto dal 7 al 98%, dal punto di vista anatomopatologico consiste in ectasie microvascolari mucose e sottomucose con fibrosi peri-vascolare, la diagnosi è endoscopica, prevede una classificazione in due stadi, lieve o severa, è più frequentemente a carico di corpo e fondo gastrici e il sanguinamento è più lieve e meno frequente che nelle varici esofagee e gastriche.

Questi sono i quadri, gastropatia congestizia lieve, quando prevale il pattern simil mosaico, definito dalla presenza di piccole aree poligonali circondate da un bordo depresso bianco giallastro, oppure una gastropatia congestizia severa quando invece prevalgono le lesioni puntiformi rosse che sono espressione di emorragie intramucose.

Un'altra entità si ritrova sempre nell'ambito dell'ipertensione portale è il cosiddetto watermelon stomach, si configura come la distribuzione lineare di spot rossi a livello dell'antro, è meno frequente della gastropatia congestizia, si trova nel 2-3% e si trova anche in pz senza ipertensione portale, quindi la presenza del watermelon stomach non ci autorizza a far diagnosi di ipertensione portale come invece lo sono le varici esofagee o gastriche. Si ritrova anche in malattie autoimmunitarie obiettivate (??) o nell'insufficienza renale. Il trattamento endoscopico prevede l'uso dell'argon- plasma coagulation, solo però per lesioni sanguinanti. Questi sono i quadri, vedete come la disposizione sia lineare e questo è il trattamento: all'inizio, il trattamento con l'argon plasma, queste sono le bruciature prodotte dall'argon plasma, e questo è un follow-up erano circa 2-3 anni, vedete notevole miglioramento, soprattutto dal punto di vista clinico perché questo era un pz che richiedeva frequenti trasfusioni per riduzione del volume ematico.

Lezione di Gastroenterologia del 19/12/2013 (1)

Lezione di gastroenterologia del 19/12/13

Sbobinatore: Roberta Castellani

Revisore: Elena Reffo

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Sono un gruppo di malattie caratterizzate dal fatto che c'è un'inflammatione cronica. Questo aspetto è abbastanza aspecifico, poiché potrebbe essere un'infezione cronica, tuttavia si differenzia da quest'ultima condizione per il fatto che l'inflammatione cronica non dura un paio di settimane, ma è uno stato che persiste nel tempo. Vi sono diversi tipi di queste patologie, che si differenziano l'una dall'altra per aspetti specifici, e sono:

- COLITE ULCEROSA (RCU)
- MORBO DI CHRON (MC)

E di recente identificazione:

- COLITE SEGMENTARIA ASSOCIATA AI DIVERTICOLI
- COLITE MICROSCOPICA

Le prime due, ma probabilmente anche le altre malattie di questo tipo, hanno in comune un meccanismo di origine immunitaria (*sul quale il professore non si dilunga, NdR*). Normalmente nel colon abbiamo uno stato di leggera infiammazione, legata al fatto che c'è un enorme numero di batteri, alcuni dei quali sono anche patogeni, separati dal nostro self da uno strato sottilissimo di cellule monostratificate, per cui è molto probabile che alcuni di questi batteri possano superare questa barriera e dare un'infiammazione. Normalmente ciò non avviene. Ci sono tutta una serie di studi recenti che dimostrano come prendendo dei topi e mettendoli a contatto immediatamente alla nascita con dei batteri, oppure prendendo una topolina gravida e mettendola a contatto con dei batteri, quello che succede è che il topo non sviluppa infiammazioni croniche quando poi vengono messi dei batteri nel suo colon; quando invece il topo viene iniettato di batteri solo nelle fasi più mature della sua esistenza, quando non è più presente la capacità di stabilire un contatto "amichevole" con i batteri, ovvero non c'è più la possibilità facile di riconoscerli come self, a questo punto è più facile che si sviluppino delle infiammazioni croniche come quelle che descriveremo oggi.

Nel paziente normale, quando viene a contatto con batteri o virus, si ha un'infiammazione moderata che, appena risolta l'infezione, si down-regola e si riporta ad uno stato di infiammazione controllata. Nei pazienti che consideriamo oggi invece, probabilmente per tutta una serie di fattori che ancora non conosciamo, in parte legati ad anomalie genetiche per cui questi pazienti non hanno la capacità geneticamente determinata di convivere con questi batteri, nel momento in cui arrivano ad uno stato d'infiammazione non sono più in grado di spegnerla e progrediscono instaurando un'infiammazione cronica. Lo stato d'infiammazione cronica porterà ad un danneggiamento della mucosa locale, oltre che ovviamente ai sintomi.

Normalmente all'endoscopia l'intestino appare riflettente omogeneamente la luce perché perfettamente liscio e umido; microscopicamente presenta pochi linfociti intraepiteliali, ghiandole ordinate e perpendicolari alla superficie, rivestite da uno strato di cellule monostratificate con nuclei alla base e citoplasma rivolto verso il lume. Questo quadro appare alterato in uno stato d'infiammazione cronica.

Tuttavia vi è una certa difficoltà nel differenziare queste forme di malattia da tutta una serie di malattie infettive, ad esempio:

- **Infezione da CMV:** è un virus con il quale chiunque può venire a contatto, ma che solitamente viene rapidamente eliminato dalle nostre difese e che resta a manifestarsi nei momenti di calo delle difese immunitarie; normalmente si concentra nell'endotelio dei vasi dei tratti affetti, determinando un aspetto della mucosa molto simile a quello di una RCU. Poiché viene riattivato nei momenti di immunosoppressione avrà la facilità di riattivarsi in quei pazienti con malattia infiammatoria cronica ai quali somministriamo immunosoppressori; pertanto il paziente con RCU che io tratto, se ha una riacutizzazione, bisognerà sempre prendere in considerazione che si tratti di una sovrapposizione da CMV.
- **Queste patologie infiammatorie croniche possono essere riattivate anche in seguito ad infezioni dovute a somministrazione di antibiotici; ad esempio una colite da antibiotici scatenata dal C.** Difficile (aspetto istologico ad "eruzione di vulcano", con una pseudomembrana biancastra), spesso si sovrappone e causa un'apparente riacutizzazione della malattia trattata semplicemente con antibiotici.

Si tratta di malattia che sono prevalentemente abbastanza rare:

- **RCU : prevalenza di 2-10 ogni 100.000 abitanti all'anno**

- **MC: prevalenza di 1-6 ogni 100.000 abitanti all'anno**

In realtà i numeri reali sono molto peggiori, poiché si tratta di patologie che esordiscono nelle fasi iniziali di vita di una persona. Spesso esordiscono nei bambini, causano un grosso calo della qualità di vita, ma la sopravvivenza non viene alterata, pertanto sono pazienti che andranno avanti per molti anni, accumulandosi ai nuovi pazienti e portando dunque l'incidenza di queste malattie a numeri ben superiori. Si tratta di prevalenze sottostimate, in quanto queste patologie sono molto peggiorate negli ultimi tempi e ciò non è legato al fatto che in passato non vi erano tecniche diagnostiche adeguate e che ora sono migliorate, ma si tratta di un VERO aumento dell'incidenza. L'incidenza è maggiore nel Nord Europa e nell'America del Nord, ovvero nelle zone più industrializzate, ricche e con un maggior livello igienico, a rimostranza dell'ipotesi che questo incremento sia il risultato del venire a contatto in fasi successive della vita con questi batteri; a ciò si aggiungono evidenze che dimostrano come queste infiammazioni croniche siano più frequenti nei bambini nati in inverno rispetto a quelli nati d'estate, i quali avrebbero avuto maggiore probabilità di venire a contatto con batteri e modificare dunque il loro sistema immunitario di conseguenza.

Vi sono tutta una serie di metodi per fare diagnosi, alcuni di questi sono estremamente precisi, ad esempio, una enterorisonanza con la quale è possibile vedere un'ansa stenotica con una mucosa fortemente irrorata, indice di infiammazione (appare biancastra *Ndr vedi immagine*); un quadro simile lo posso rilevare anche con un'ecografia del tenue che mi rivela un'ansa con parete ispessita (normale <4mm) e, iniettando al paziente del mezzo di contrasto endovenoso, questo va ad accumularsi nella parte interna della parete, perché fortemente irrorata e dunque indice di flogosi. Tutte queste sono metodiche estremamente sensibili, il problema è che sono poco specifiche, perché se vengono utilizzate in fasi precoci della malattia, si fa fatica a distinguere forme acute (come ad esempio un'enterite acuta da C. Jejuni che causa una minima quantità di sangue in feci diarroiche) da forme croniche.

Differenze tra RCU e MC:

- Nella **RCU** è soprattutto coinvolta la mucosa, inizialmente dell'ano-retto e man mano che si aggrava le lesioni vanno a coinvolgere le porzioni più prossimali; dunque è raro nella RCU avere un retto completamente risparmiato, ad eccezione di quei pazienti che fanno un trattamento topico, come supposte o clisteri liquidi. I sintomi sono proporzionali all'estensione della lesione e la patologia, ogni volta che si riacutizza, tende ad espandersi alle porzioni prossimali.

- Nel **MC** la mucosa (*osservare immagine del retto con clisma opaco che presenta un tratto normale con parete liscia e un tratto ristretto colpito dalla malattia, NdR*) presenta aree risparmiate e segmenti affetti. Nel 10% dei casi vi sono situazioni nelle quali ci si trova davanti ad un quadro che presenta sia caratteristiche che ricordano la RCU che altre che ricordano MC: in tali casi si parla di **COLITE INDETERMINATA**, nella quale bisogna stare estremamente attenti poiché se scambiata per una forma leggera di RCU si rischia di sottoporre il paziente a trattamenti, come una colectomia totale con ileo-ano-anastomosi, che sono perfetti per un caso di RCU, ma causano complicanze se si tratta in realtà di un MC.

Il MC può coinvolgere ogni segmento, dalla bocca all'ano, tanto che almeno a livello biochimico, in un colon affetto, posso trovare anche dei segmenti apparentemente sani e ciò complica la situazione poiché, se ad esempio in una RCU io effettuo una colectomia totale e il paziente guarisce nonostante, ovviamente, le complicazioni dovute alla resezione, nel MC questa soluzione non esiste perché, anche asportando il colon, la malattia può comparire in altri segmenti come il duodeno e piccolo intestino. Anche dal punto di vista microscopico il MC è più "a salti", infatti si troveranno biopsie normali e biopsie invece molto più impegnate e queste alterazioni degli strati più profondi fanno in modo che si debba temere che un'ulcera si approfondisca talmente verso il basso da perforare completamente il colon, formando una fistola che può sboccare a livello cutaneo, più spesso verso altri organi profondi (vescica, altri segmenti di colon, stomaco) o a fondo cieco nel peritoneo creando un ascesso. Questa flogosi a tutto spessore, quando guarisce, può portare ad una reazione fibrosa, ad una cicatrice, con il rischio di avere stenosi che a livello anale possono avere conseguenze estremamente drammatiche sia in soggetti anziani che nei soggetti giovani.

Nelle prime settimane di una colite infettiva, le ghiandole della mucosa mantengono la loro disposizione ordinata, anche microscopicamente appaiono ben conservate, con una leggera flogosi attorno; l'aspetto che si ha in una RCU è molto diverso, infatti si ha un'infiltrato flogistico linfoplasmacellulare, le ghiandole sono in gran parte distrutte ed alcune si biforcano indicando un danneggiamento e un'alterazione, inoltre queste vengono infiltrate e distrutte dall'infiltrato flogistico dando vita ad un microascesso flogistico all'interno della ghiandola, mantenuto da neutrofili. Un altro aspetto tipico della forma cronica è la **tubulizzazione**, che dà un aspetto a "buccia d'arancia" dato da piccolissime erosioni che alterano la superficie del colon.

CAVEAT:

Gli aspetti da IBD compaiono dopo 2 settimane, prima le alterazioni non sono rilevabili .

Non vale la pena di arrivare molto in fretta a fare la diagnosi, perché si rischia di attribuire un'etichetta a questi pazienti della quale non si libereranno più, e se in futuro dovessero stare meglio si penserà solo che sia un'oscillazione tipica della malattia, poiché da queste forme patologiche **NON SI GUARISCE**, si può solo cercare di tenerle controllate.

SINTOMI RCU:

I sintomi della RCU sono molto più prevedibili di quelli di un MC perché sono connessi alla severità del quadro che avranno questi pazienti:

- **Rettorragia**, è raro che non si verifichi. Se un ragazzino giovane si presenta con diarrea e sangue nelle feci, dovrò pensare a RCU, mentre se è un anziano con rettorragia mi indirizzerò maggiormente verso una neoplasia o, meglio ancora, una colite ischemica che determina pochi giorni di rettorragia autolimitante. Da ricordare però che la RCU ha un doppio picco di incidenza: uno nella fanciullezza (prime due decadi di vita) e uno tra i 40-60 anni.

- **Diarrea o stipsi**. Se c'è solo il retto colpito può esserci uno spasmo di quella mucosa muscolare che impedisce il passaggio delle feci, avrà la sensazione di un passaggio di liquido, che è in realtà un liquido che trasuda dalle pareti del retto a causa dell'infezione.

- **Tenesmo**. Un paziente che ha un continuo spasmo a livello del retto avrà continuamente la sensazione di imminente evacuazione.

- **Crampi con dolore**.

Se la RCU è più estesa: aumenta la diarrea, aumenta la febbre (febbre molto alta -39°- può far ipotizzare la perforazione di un'ulcera), malessere, il cosiddetto "senso di tossicosi". Bisogna stare particolarmente attenti se un paziente aveva questi sintomi e all'improvviso cambia sintomatologia per cui compare la distensione addominale, la febbre tende a migliorare, compare tachicardia esagerata rispetto alla febbre e improvvisamente diminuiscono il numero di scarica/die, poiché (*vedi immagine di addome in proiezione antero-posteriore in cui si osserva un colon con un diametro esagerato -megacolon-, così come quello del tenue -paresi intestinale-, NdR*) può essersi sviluppato un **MEGACOLON TOSSICO**; in questo stato il paziente deve essere ospedalizzato e gli devono essere somministrare dosi elevate di cortisone EV, mantenuto a digiuno e sorvegliato per 5 giorni e se la sintomatologia non regredisce, dovrà essere sottoposto a colectomia totale. Se uno risponde non completamente, ma abbastanza bene, si può aspettare qualche giorno in più, tuttavia si tratta di una condizione sempre drammatica.

Una RCU che non risponda a 5 giorni di cortisone e digiuno assoluto ha come unica soluzione la colectomia; alcuni hanno ipotizzato altre forme di terapia con immunosoppressori più potenti, forse con la singola somministrazione di anti-TNF si potrebbe impedire di arrivare alla colectomia; tuttavia una volta che il curante ha somministrato l'Infliximab tende a temporeggiare per vedere eventuali miglioramenti dati dal farmaco, rischiando di arrivare ad una perforazione, la quale si è osservata del 30% dei casi.

Manifestazioni extra-intestinali della RCU possono essere:

- **Eritema nodoso**: noduli rigonfiati e rotondeggianti, molto dolenti alla pressione, con una variazione del colore che va da un rossastro iniziale, ad un violaceo, bluastro, verdastro e giallastro, per poi svanire senza reliquari, di solito migrante; non è diagnostico di RCU, ma è segno di uno stato infiammatorio, che se compare in RCU sta ad indicare lo stato attivo della malattia. Con la colectomia questa manifestazione tende a sparire.

- **Pioderma gangrenoso**.

- Artriti. Artralgie delle piccole articolazioni, migranti, che guariscono portando in remissione la colite. Il coinvolgimento delle grandi articolazioni assiali, invece, come la spondilite o la sacroileite, sono segni di una malattia con una grossa tendenza alla severità e anche se si risolve la RCU, non è detto che queste manifestazioni migliorino; di solito sono quelle associate all'aplotipo B27 e B51.

- Pancreatiti ricorrenti, segno di una malattia biliare cronica come la **colangite sclerosante**, la quale determina l'alternanza di tratti dilatati e tratti ristretti dell'albero biliare, con un aspetto a "catena di aghi" o a "catena di rosario"; è una forma che non si riesce a bloccare neanche con la colectomia, poiché non è connessa ad essa, quando tende a progredire l'unica cosa che si può fare è il trapianto di fegato. Oltre alla tendenza a portare ad un'insufficienza epatica, ha la tendenza complicarsi in **colangiocarcinomi (CCA)**; inoltre è stata osservata l'associazione con elevata frequenza al K colon, che rende ancora più drammatico il cancro del K colon in questi pazienti. Una RCU, e in minor misura il MC del colon, tendono ad associarsi ad una cancerizzazione; i fattori di rischio sono:

- **L'estensione di malattia**, ovvero una pancolite (che supera la flessura splenica e che interessa anche il colon trasverso).
- **Durata di malattia** superiore ai 15 anni (ultima linee guida dicono che dopo 8 anni di malattia è necessaria almeno una colonscopia ogni 2 anni, e dopo 15 anni una ogni anno).
- **Età d'esordio** giovanile con forme più severe, che si presentano con pancolite.
- **Colangite sclerosante**.
- **Familiarità** per K cancro.

Il rischio di K colon rettale a distanza di 30 anni aumenta del 18% .

Linee guida dell' American Colon Gastroenterology:

- Pazienti con colite sx o pancolite che duri più di 8-10 anni (ad eccezione della colangite sclerosante associata contemporaneamente a RCU, che va subito considerata a rischio) devono essere biopsiati.

- Le biopsie devono essere fatte random ogni 10 cm di mucosa, al fine di ottenere almeno 33 biopsie ogni anno; qualsiasi massa o nodulo richiede una biopsia in più che si somma alle 33.

- Effettuate ogni 1-2 anni.

- Displasia ad alto grado: colectomia immediata

Displasia di basso grado: "pronta considerazione per la colectomia", ovvero si lascia la decisione al paziente, facendogli prendere in considerazione che ha il 20% di possibilità di sviluppare K.

Displasia indefinita: va riconsiderata .

SINTOMI MC:

La sede più frequente è l'ileo, ma poi può essere interessato tutto il colon. L'aspetto all'enteroclisi presenta tutta una serie di alterazioni caratteristiche: tratti normali che si alternano a tratti stenotici. Questo aspetto è dato o da un'inflammatione attiva in quel momento, che causa edema della parete tanto da causare una stenosi del lume, oppure si può già essere formata una stenosi fibrosa che non può più modificarsi.

Il trattamento potrebbero essere farmaci immunosoppressori biologici, nonostante sappiamo fare aumentare il rischio di infezioni severe, di linfomi (un ragazzo giovane che fa azatriopina ha un rischio che sale da 2:10.000 ogni anno, a 7:10.000 all'anno; un paziente di media età senza trattamento con immunosoppressori ha un rischio di 7:10.000 , con trattamento di 39:10.000 ogni anno). L'andamento degli indici di flogosi (PCR) sono sempre elevati, salvo avere accentuazioni durante le riacutizzazioni.

Al'inizio il MC ha solo una grossa attività infiammatoria, solamente una piccola parte esordisce subito con la formazione di ascessi o fistole; man mano che si progredisce con la malattia, si riduce la componente infiammatoria, e viene ad aumentare la probabilità di perforazione e la componente stenotica, e queste due presentazioni possono essere risolte solo con l'intervento chirurgico. Questa è la spiegazione del perché pazienti avanti con l'età hanno bisogno di interventi chirurgici più frequentemente. Spesso si formano fistole che dal colon vanno alla vescica, e questi pazienti cominceranno ad avere frequenti infezioni urinarie non spiegabili, ma soprattutto sedimento marrone nelle urine e pneumaturia (aria nelle urine); oppure fistole che vanno sfociare nella faccia interna delle natiche, deformando il perineo. In questi casi in cui la malattia risulta essere incontrollabile, la colectomia si propone come la soluzione migliore.

Elevata è anche la possibilità di stenosi, a monte della quale può esservi anche una fistola che non guarisce a causa della pressione elevata che si crea.

COLITE SEGMENTARIA ASSOCIATA AI DIVERTICOLI:

A 50-60 anni circa un 60-70% delle persone hanno dei diverticoli, alcuni dei quali possono assumere l'aspetto di diverticolite, ovvero possono perforarsi.

Insorgono nel sigma e nel discendente, di solito il retto è risparmiato, poiché essa si associa ad un quadro che è micro e macroscopicamente difficilmente distinguibile da una RCU o da un MC, tuttavia si differenziano dall'età d'insorgenza e dal risparmio del retto.

MALASSORBIMENTO DOVUTO A PATOLOGIA INFIAMMATORIA:

Un paziente con MC ha una serie di motivi per avere non solo diarrea e rettorragia, ma anche malassorbimento, questo perché o si è dovuto resecare un tratto di intestino e quel poco che è rimasto è alterato dalla malattia, ci sono delle stenosi o c'è una sovra crescita batterica che impedisce un corretto assorbimento.

RUOLO DELL'ENDOSCOPIA IN RCU E MC (Prof. Amodio)

L'endoscopia in queste patologie serve per:

- Avere la **diagnosi**.
- **Valutazione sede ed estensione della malattia**, maggiore è l'estensione della malattia, maggiore è la **gravità**, anche se non è così in tutte le situazioni.

Un colon normale ha mucosa rosea, con vasi e capillari ben visibili, priva di alterazioni particolari.

In una colite ischemica si trovano ulcerazioni lineari a tutto spessore.

Una colite pseudo membranosa in un paziente sottoposto a lunga terapia antibiotica presenta le classiche pseudomembrane.

RCU:

- ~ **Interessamento mucoso continuo**
- ~ **La mucosa appare granulata con perdita del reticolo vascolare**
- ~ **Erosioni e microulcere**
- ~ **C'è sempre interessamento rettale (che non si osserva se in trattamento con clisteri)**

MC:

- * **Lesioni tipicamente segmentarie, anche se vi sono forme che coinvolgono tutto il colon e dunque diventa difficile fare diagnosi differenziale**
- * **La mucosa presenta ulcere profonde, ad aspetto "cobblestone" (ad "acciottolato")**
- * **Ulcere profonde o superficiali**
- * **Può essere risparmiato il retto, ma anche no, e lesioni perineali**

Entrambe le malattie possono essere classificate in lieve, moderata o severa.

1° CASO: paziente di 38 anni ricoverato il mese scorso, rettorragia da 4 mesi, non grossi dolori addominali, con numerose scariche al giorno, si sente astenico. Giunge al PS e gli trovano 8 mg/dl di Hb, indici di flogosi aumentati. Viene ricoverato e gli viene effettuata una colonscopia mediante la quale si osserva muco-pus, un ileo non esageratamente infiammato, un colon fortemente flogistico con ulcerazioni a colpo d'unghia diffuse, un'iperemia intensa, un aspetto granulato della mucosa. Sostanzialmente ha una pancolite ulcerosa che parte dal retto e arriva fino al colon, esclusa l'ultima ansa ileale.

2° CASO: ragazza di 24 anni di 1.65 m per 38 kg, con diarrea persistente, nessuna risposta alla terapia impostata, 8 mg/dl di Hb, 20 g/dl di albumina, quasi cachettica. Il quadro endoscopico presenta una mucosa ispessita, tutto il colon completamente infiammato con aspetto ad acciottolato, le ulcere assumono l'aspetto a carta geografica da quanto sono ampie, molto muco-pus, ulcerazioni lineari; la mucosa fa fatica ad allargarsi, nonostante l'insufflazione, a causa dell'ispessimento. Si tratta di un MC colonico, con un piccolo interessamento del digiuno.

3 CASO: paziente di 54 anni con MC già operata in seguito ad occlusione intestinale, sottoposta a resezione dell'ultima ansa ileale e di un tratto di colon dx, con anastomosi ileo-colica. Benessere per alcuni anni, ora recrudescenza dei sintomi a causa di recidive a livello dell'anastomosi, in quanto all'endoscopia il resto del colon è inalterato.

4 CASO: il paziente con RCU che vengono resecati a partire dal retto, per poi prendere tutto l'intestino, prima di essere ricanalizzati, gli viene posta una stomia temporanea per alcuni mesi. Per garantire la continenza delle feci, viene ricostruita una tasca, o "**pouch**" con l'ultima ansa ileale.

Il paziente ha 37 anni e presenta un'infiammazione della pouch, a causa di una flogosi dovuta ad altri fattori.

5 CASO: paziente di **80 anni cardiopatico** con dolori addominali e sangue nelle feci. All'endoscopia presenta **ulcerazioni lineari nel tratto di sx del colon e del sigma, con retto risparmiato**; si tratta di una colite ischemica.